

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-502482

(43) 公表日 平成8年(1996)3月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号
C 0 7 B 61/00	C	7419-4H
B 0 1 J 19/00	Z	9342-4D
C 0 7 C 275/28		9451-4H
C 0 7 K 1/04		8318-4H
5/062		8318-4H

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全125頁)

(21) 出願番号 特願平6-510171  
 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)10月8日  
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)4月7日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US93/09666  
 (87) 国際公開番号 WO94/08711  
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)4月28日  
 (31) 優先権主張番号 07/958, 383  
 (32) 優先日 1992年10月8日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 08/012, 557  
 (32) 優先日 1993年2月2日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

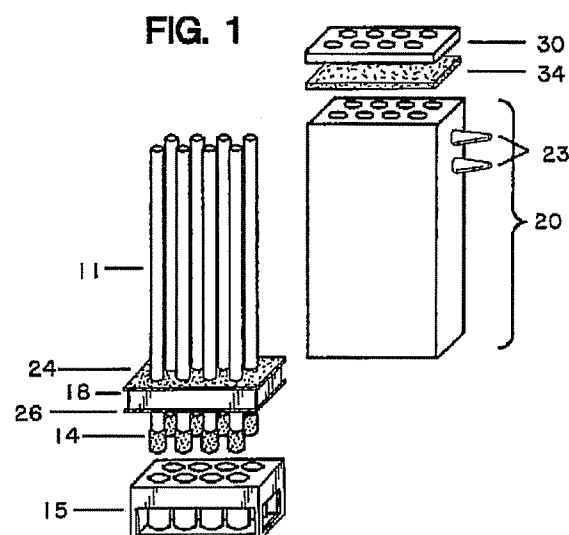
(71) 出願人 ワーナー・ランバート・コンパニー  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州  
 07950. モーリスブレインズ. テイバーロ  
 ード201  
 (72) 発明者 コーデイ, ドナ・レノルズ  
 アメリカ合衆国ミシガン州 48176. サリ  
 ーン. メイプルウツドドライブ1314  
 (72) 発明者 デウイット, シーラ・ヘレン・ホツプス  
 アメリカ合衆国ミシガン州 48130. デク  
 スター. デクスター・ピンクニーロード  
 4419  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多重同時合成のための装置および方法

## (57) 【要約】

化合物の多重同時合成に適当な装置および方法。装置は、複数のウェルを有するリザーバーブロック；下橋にフィルターを有する通常は気体分散管である複数の反応管；複数の開口部を有するホルダーブロック；および制御された環境の導入／維持を可能にするポートを有してよいマニホールドよりなる。マニホールドの最上壁は開口部および同一の開口部を有する脱着可能なプレートを有する。装置は加熱、冷却、攪拌、または腐蝕性の試薬に適合した材料から構成されている。要素の間にはガスケットが配置されている。要素を一緒に固定するためのロッドまたはクランプが配設されている。装置を運転するには、リザーバーブロックウェル内の反応管の下端にフィルターを配置し、その上端はホルダーブロックの開口部を通してマニホールド内部に通じるようにする。この装置は、1mgを超える各生成物の構造上の情報を与え、各化合物の制御を可能にする。装置は手動、半自動および全自動の性能に適合させることができる。この装置を用いることにより、一連のビルディングブロックを固体支持体に共有結合させる。次にこれらのビルデ



## 【特許請求の範囲】

1. 各反応管が上端と下端を有し、前記下端がフィルター装置を有する複数の反応管；

上記複数の反応管の下端上にフィルター装置を収容するための手段を有するリザーバーブロック；

上記複数の反応管の少なくとも1つの外径と少なくとも同じ大きさの複数の開口部を有するホルダーブロック；

上記複数の反応管の上端を格納する、上記ホルダーブロックに隣接して位置するマニホールド；

上記ホルダーブロックと上記リザーバーブロックの間に密閉性を付与するための手段；

上記ホルダーブロックと上記マニホールドの間に密閉性を付与するための手段；および

上記リザーバーブロック、上記ホルダーブロックおよび上記マニホールドを一緒に固定化するための手段

からなる化合物の多重同時合成のための装置。

2. 上記複数の反応管の少なくとも1つが気体分散管を有する請求項1記載の装置。

3. 複数の気体分散管の少なくとも1つの長さが50～300mmである請求項2記載の装置。

4. 複数の気体分散管の少なくとも1つの上端の外径が5～25mmである請求項3記載の装置。

5. 複数の気体分散管の少なくとも1つの上端の内径が1～24mmである請求項4記載の装置。

6. 少なくとも1つの気体分散管の下端のフィルターの長さが1～

300mmである請求項5記載の装置。

7. 少なくとも1つの気体分散管の下端のフィルターの外径が5～30mmである請求項6記載の装置。

8. 少なくとも1つの気体分散管の下端のフィルターの内径が1～24mmである請求項7記載の装置。

9. 少なくとも1つの気体分散管の下端のフィルターが10～400 $\mu$ の小孔を有する請求項8記載の装置。

10. 少なくとも1つの気体分散管の下端のフィルターがガラスフリットで構成されている請求項9記載の装置。

11. 密閉された装置内の圧力の差の平衡化のための手段を備える請求項10記載の装置。

12. 少なくとも1つの気体分散管が、その気体分散管の下端のフィルターの上方に位置する少なくとも1つの圧力平衡化孔を有する請求項11記載の装置。

13. 少なくとも1つの圧力平衡化孔が気体分散管の下端のフィルターの上方1～250mmに位置する請求項12記載の装置。

14. 少なくとも1つの圧力平衡化孔が直径100～2000 $\mu$ mを有する請求項13記載の装置。

15. リザーバブロックが複数の反応管の少なくとも1つの下端のフィルターを収容する手段を備える請求項1記載の装置。

16. 複数の反応管の下端のフィルターを収容する手段が複数の反応ウエルである請求項15記載の装置。

17. 複数の反応管の少なくとも1つの下端に位置するフィルターをリザーバブロック内の複数の反応ウエルの少なくとも1つに挿入して反応ベッセルを形成する請求項16記載の装置。

18. リザーバブロックが、反応管の数と少なくとも同数の反応ウエルを保持するようになっているリザーバブロックからなる請求項17記載の装置。

19. 複数の反応ウエルの少なくとも1つが反応ウエルが反応管1つの下端のフィルターおよび有機合成に必要な反応体の量を収容することができるに十分な深さおよび直径を有する請求項18記載の装置。

20. 複数の反応ウエルの少なくとも1つの内径が7～100mmである請求項19記載の装置。

- 21. 反応ウエルの少なくとも1つが取り外し可能である請求項20記載の装置。
- 22. 少なくとも1つの反応ウエルがガラスで構成されている請求項21記載の装置。
- 23. ホルダーブロック内の開口部の少なくとも1つがリザーバーブロック内の開口部と同軸である請求項1記載の装置。
- 24. 複数の反応管の少なくとも1つの上端がホルダーブロック内の複数の開口部の少なくとも1つを通過する請求項23記載の装置。
- 25. ホルダーブロックが複数の反応管の回転、揺れまたは垂直方向の移動を防止する請求項24記載の装置。
- 26. マニホールドが少なくとも4つの側壁および1つの上壁を有し、その上壁が上面および下面を有する請求項1記載の装置。
- 27. マニホールドがホルダーブロックに隣接する端部上で開口している請求項26記載の装置。
- 28. マニホールドが1つ以上の壁部上に複数のポートを有する請求項27記載の装置。
- 29. マニホールドが1つの面にポート2つを有する請求項28記載の装置。
- 30. マニホールドが透明な材料で構成されている請求項29記載の装置。
- 31. マニホールドの上壁が、ホルダーブロック内の複数の開口部に同軸である複数の開口部を有する請求項30記載の装置。
- 32. プレートがマニホールドの上壁の上面に隣接して位置する請求項31記載の装置。
- 33. プレートが、ホルダーブロック内の複数の開口部に同軸の複数の開口部を有する請求項32記載の装置。
- 34. ホルダーブロックとマニホールドの間に密閉性を付与する手段が少なくとも1つの第1ガスケットを有する請求項1記載の装置。
- 35. ホルダーブロックとリザーバーブロックの間に密閉性を付与する手段が少なくとも1つの第2ガスケットを有する請求項1記載の装置。
- 36. マニホールドおよびプレートが少なくとも1つの第3のガスケットにより

分離されている請求項33記載の装置。

37. 少なくとも1つの第3のガスケットが針様の物体により貫通可能である請求項36記載の装置。

38. リザーバブロックがホルダーブロックおよびマニホールドに脱離可能に連結されている請求項1記載の装置。

39. リザーバブロック、ホルダーブロックおよびマニホールドを一緒に固定化するための手段が、リザーバブロック、ホルダーブロックまたはマニホールドの1つ以上の側面に固定されている

バネクリップ1つ以上である請求項38記載の装置。

40. リザーバブロック、ホルダーブロックおよびマニホールドを一緒に固定するための手段がリザーバブロック、ホルダーブロックおよびマニホールドの各々全体の長手方向で上方に伸びるロッドである請求項19記載の装置。

41. プレートとマニホールドの上面の少なくとも1つの第3のガスケットを固定する手段がプレートの上面の溝に陥入するマニホールドの少なくとも1つの側壁に連結した2つ以上のバネクリップである請求項35記載の装置。

42. 圧力平衡化が少なくとも1つの気体分散管の上端の周囲に位置する中空管により達成され、その中空管はその内面に沿った2つ以上の位置に位置する1つ以上の凸部を有し、これにより、その1つ以上の凸部が気体分散管に接触し、気体分散管が横方向および垂直方向に移動するのを防止する請求項11記載の装置。

43. 圧力平衡化が、少なくとも1つの気体分散管に隣接して平行に位置する少なくとも1つのキャピラリー管により達成され、そのキャピラリー管は、反応ウエルからホルダーブロック内の開口部を通してマニホールド内に伸びる請求項11記載の装置。

45. ホルダーブロック、少なくとも1つの反応管、およびマニホールドの間に密閉性を付与する手段がO型リングよりなる請求項1記載の装置。

46. 下方に開口しO型リングを格納する溝を有する第1の球形ジョイントが反応管の外壁に溶接されている請求項45記載の装置。

47. 第1の球形のジョイントと同じ直径および溝の大きさを有し、上方に開口

してO型リングを格納する第2の球形ジョイントが少

なくとも1つの反応ウエルの最上部に溶接されている請求項46記載の装置。

48. 第1および第2の球形ジョイントの外径が5～50mmである請求項47記載の装置。

49. 第1の球形ジョイントの位置がフィルターおよび圧力平衡化孔の上方であって、密閉時に密閉された反応ウエル内にフィルターを適当に格納するのに必要な高さにある請求項48記載の装置。

50. 第1の球形ジョイントの位置がフィルターの最上部の上方1～299mmである請求項49記載の装置。

51. 反応ウエルの最上部に溶接されている相当する第2の球形ジョイントの位置が、やはり、密閉された反応ウエルの内部にフィルターを十分に格納するのに必要な高さにある請求項50記載の装置。

52. 第2の球形ジョイントの位置が反応ウエルの底部の上方1～299mmである請求項51記載の装置。

53. ホルダーブロックの下面の少なくとも1つの開口部の面が少なくとも1つの第1の球形ジョイントを格納するように凹部を有している請求項52記載の装置。

54. リザーバーラックの上面の少なくとも1つの開口部の面が少なくとも1つの第2の球形ジョイントを格納するように凹部を有している請求項53記載の装置。

55. 開口した上面を有する真空箱がリザーバーブロックを包囲している請求項1記載の装置。

56. 1つ以上の取り外し可能なカートリッジを保持する第2のラックが真空箱の開口した上面に隣接して位置する請求項55記載の装

置。

57. 真空箱の開口した上面の第2のラックとの間に密閉性を付与する手段が第2のラックの基部の下面に接着した1つ以上のガスケットである請求項56記載の

装置。

58. 真空箱と第2のラックを固定する手段が、真空箱の側壁に連結され、第2のラックの基部の上面上の溝に陥入する2つ以上のバネクリップである請求項57記載の装置。

59. 反応ウエルの数および位置に応じた1つ以上の針様の物体が第2のラックの基部に搭載され、ガスケットを貫通して突出し、試験管内に開口しているような、請求項58記載の装置。

60. 取り外し可能なカートリッジが針様の物体と組み合わせて使用される請求項59記載の装置。

61. (a) 合成に必要な反応体を装置に投入し；

(b) 化合物を合成し；そして

(c) 装置内の固体支持体から化合物を分離する

各段階からなる請求項1記載の装置を用いる化合物の多重同時合成のための方法。

62. 段階(a)において、反応体が、

官能基を有する固体支持体；

ビルディングブロック；

カップリング試薬；および

溶媒

からなる請求項61記載の方法。

63. 段階(a)において、反応体が、

官能基を有する固体支持体；

反応性ビルディングブロック；および

溶媒

からなる請求項61記載の方法。

64. 段階(a)において、反応体が、

連結されたビルディングブロックを有する固体支持体；

第2のビルディングブロック；

カップリング試薬；および

溶媒

からなる請求項61記載の方法。

65. 段階（a）において、反応体が、

連結されたビルディングブロックを有する固体支持体；

第2の反応性ビルディングブロック；および

溶媒

からなる請求項61記載の方法。

66. （a）ビルディングブロックが保護基により保護されている反応性部分を有する連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

（b）脱保護試薬を用いて反応性部分から保護基を除去し；

（c）脱保護試薬を除去し；

（d）溶媒中に別の反応性ビルディングブロックを順次添加して化合物を合成し；そして

（e）装置内の固体支持体から化合物を分離する

の各段階からなる、請求項1記載の装置を用いた化合物の多重同時合成のための方法。

67. （a）ビルディングブロックが保護基により保護されている反応

性部分を有する連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

（b）脱保護試薬を用いて反応性部分から保護基を除去し；

（c）脱保護試薬を除去し；

（d）溶媒中にカップリング試薬を添加し；

（e）溶媒中に別の反応性ビルディングブロックおよび場合によりカップリング試薬を順次添加して化合物を合成し；そして

（f）装置内の固体支持体から化合物を分離する

の各段階からなる、請求項1記載の装置を用いた化合物の多重同時合成のための



方法。

68. (a) 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 反応性部分の酸化状態を変化させるための試薬を添加し；

(c) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックを順次添加して化合物を合成し；そして

(d) 装置内の固体支持体から化合物を分離する

の各段階からなる、請求項1記載の装置を用いた化合物の多重同時合成のための方法。

69. (a) 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 反応性部分の酸化状態を変化させるための試薬を添加し；

(c) 溶媒中にカップリング試薬を添加し；

(d) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックおよび場合によりカップリング試薬を順次添加して化合物を合成し；そして

て

(e) 装置内の固体支持体から化合物を分離する

の各段階からなる、請求項1記載の装置を用いた化合物の多重同時合成のための方法。

70. 固体支持体が交叉結合ジビニルベンゼンスチレン共重合体、制御された多孔性ガラス、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレングリコール）モノメチルエーテル、シリカゲル、セルロース、および、アクリル酸グラフトポリプロピレンよりなる群から選択される請求項62、63、64、65、66、67、68または69記載の方法。

71. 請求項61に記載の化合物の列の多重同時合成のための方法。

72. 請求項71に記載の有機化合物の多重同時合成のための方法。

73. ペプチド、ヒダントイン、ベンゾジアゼピン、キノロン、ケト尿素、N2-置換ヒダントイン、(R)-4-ベンズアミド-5-オキソペンタン酸誘導体

、ジケトピペラジン、ピロカルピン化合物、テポキサリン誘導体、2H-ピラノン、アリールピペラジン、ベンズイソチアゾロン、スピロスクシンアミド、ベンゾピラン、および、ピリミジンジオンよりなる群から選択される有機化合物の合成のための請求項72記載の方法。

74. ペプチドの列の合成のための請求項73記載の方法。

75. ベンゾアゼピンの列の合成のための請求項73記載の方法。

76. ヒダントインの列の合成のための請求項73記載の方法。

77. 請求項71に記載の無機化合物の多重同時合成のための方法。

78. 請求項71に記載の有機金属化合物の多重同時合成のための方法。

79. 化合物内部に含まれる官能基を用いて、化合物を固体支持体に

連結する結合を攻撃して破壊し、これにより、非連結の環状生成物を同時に得る、固体支持体からの各化合物の分離を行なう、請求項71記載の化合物の列を調製するための方法。

80. 官能基を有する化合物を用いて、終わりから二番目の化合物を固体支持体に連結する結合を攻撃して破壊し、これにより、その構造の一部として攻撃化合物を取り込んだ非連結生成物を同時に得る、固体支持体からの各化合物の分離を行なう請求項71記載の化合物の列を調製するための方法。

81. 官能基を有する化合物を用いて、終わりから二番目の化合物を固体支持体に連結する結合を攻撃して破壊し、これにより、最終化合物内部の1つの位置に不変の官能基を取り込んだ非連結生成物を同時に得る、列の各化合物の固体支持体からの分離を行なう請求項71記載の化合物の列を調製するための方法。

82. イミダゾピリジン、ジヒドロピリジン、ヌクレオシドおよびヌクレオシド類縁体、インダゾール、ピペリジン、ベンゾアゼピン、インドールおよび縮合インドール、キノリンおよびイソキノリン、ピロリジン、アミノピリミジン、ピロリジジン、グアニジンおよびテトラゾールよりなる群から選択させる窒素含有ヘテロ環化合物：

ベンゾピラン、クマリン、プロスタグランジンおよびプロスタサイクリン、ソラレンテトラヒドロフランおよびピランよりなる群から選択される酸素含有ヘテ

口環；

$\beta$ ラクタムおよびセファロスポリンよりなる群から選択される窒素および硫黄含有化合物；

トコフェロール類縁体、ビタミンD類縁体、ステロイド、ナフ

タレンおよびアントラセン類縁体よりなる群から選択される炭素環化合物；

ポリ不飽和アルケン、ヒドロキシプロパノールアミン、ベンゾ縮合2環アミン、およびアリールアミドよりなる群から選択される脂環族化合物；

環状ペプチド；および環状ヌクレオチド

よりなる群から選択される複数の有機化合物を同時に合成する請求項71記載の方法。

83. ムスカリン類縁体、抗痙攣剤、抗鬱剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、抗感染剤、コレシストキニン受容体拮抗剤／アゴニスト、抗精神病剤、アシルCoA：コレステロールO-アシル転移酵素阻害剤、および、抗炎症剤よりなる群から選択される生物学的薬剤に対する構造活性関係を開発する目的のために知られた生物学的活性の構造に基づいて列様式で一連の化合物を同時に合成するための請求項82記載の方法。

84. 反応の最適化を行なうために装置を用いる請求項71記載の方法。

85. 統計学的実験計画法のために装置を用いる請求項71記載の方法。

86. 定量的構造活性関係法のために装置を用いる請求項71記載の方法。

87. 合成に必要な反応体を装置に投入し：そして

溶液中で化合物を合成する

の各段階からなる、請求項1記載の装置を用いる化合物の多重同時合成のための方法。

88. 反応の最適化を行なうために装置を用いる請求項87記載の方法。

89. 統計学的実験計画法のために装置を用いる請求項87記載の方法。

90. 定量的構造活性関係法のために装置を用いる請求項87記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****多重同時合成のための装置および方法****発明の背景****発明の分野**

本発明は例えば有機化合物に限定はされないがこれを化合物の多重同時合成のために用いる装置および方法に関する。

**関連技術の記載**

ペプチドまたはオリゴヌクレオチドが多重にそして同時に合成されることは当該分野でよく知られている。ペプチドの基本的な単独の合成においては、アミノ酸を、官能基を有する固体支持体に同時に結合させる。ペプチドまたはオリゴヌクレオチドを多重に合成する方法が幾つか開発されている。ペプチド合成のためのこのような方法の1つはGeysen等の国際特許公開番号W0 90/09395に開示されている。Geysenの方法では、重合体ロッドの末端に官能基を付与し、その後、末端を個々のアミノ酸の溶液に浸漬する。Geysenの方法では、極めて少量のポリペプチドしか形成されないため、商業的なペプチド生成のためには非実用的であると見做されている。更に、この方法は極めて労働集約的である。ペプチドまたはオリゴヌクレオチドを合成する第2の方法は、Affymax Technologies N. V. により開発され、米国特許NO. 5, 143, 854号に開示されている。Affymaxの方法では、順次、基板上の複数の重合体配列を照明するための光を用い、そしてその基板に反応液を供給する。この合成方法は多くの欠点を有し、例えば、実際には生成物は分離することができず、この方法では多数の生成物を製造できるものの生成物の量はごく僅かである。ペプチドまたはオリゴヌクレオチドを製造するための別の

方法および装置はHoughtonの欧州特許NO. 196174号に開示されている。Houghtonの装置は反応性の粒子を封入するティーバッグに似たポリプロピレンのメッシュ容器である。しかしながらこの容器は一般的な有機合成方法には適合しない。更に別の装置がドイツ国特許出願DE 4005518およびBoehringer Ingelheim KGに発行された欧州特許NO. 0355582号に開示されている。前の装置と同様、これらの

装置は一般的な有機化合物の合成には適さず、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの合成を意図したものである。

一般的な有機化合物の合成には、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの合成にはない多くの困難な点が伴う。非天然のオリゴマーのペプチドの合成を記載した1つの試行が、Simon等によりProceedings of the National Academy of Science USA1992; 89: 9367において報告されている。従って、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの多重同時合成のための開示された装置および方法のいずれも、一般的な有機化合物の合成のためには有用ではない。一般的な有機化合物の合成に伴う多くの特殊な問題点の内、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの合成とは異なる問題点は、有機合成に必要とされる広範囲の合成手法に適合する装置を提供しなければならない点である。一般的な有機化合物の合成には、不活性雰囲気、加熱、冷却、攪拌および還流を促進するための環境など種々の条件を必要とする場合が多い。更に、このような合成は、多重合成のための装置で使用する材料と反応体および溶媒との間の化学的適合性を必要とする。結果的に、装置は有機合成の条件および方法に対して耐性を有する材料で構築しなければならない。有機合成は攪拌を必要とする場合も多い。このような攪拌は磁気攪拌、音波処理、

または回転振盪により行われる。従来技術の装置のいずれも、一般的な有機合成に必要なこれらの特殊な条件下で使用するのには適していない。

有用であることは否定できないものの、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドは薬学的な発見過程にそれらを適用する場合には多くの限界がある。これらの化合物の収集により発見される化学的手掛かりは、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドが一般的には安定で経口活性を有する薬剤としては適さないことから、広範な変更が必要になる。利用されるビルディングブロックは、非天然のエナンチオマーまたは人工のアミノ酸および変性ヌクレオチドの使用は考えられるが、一般的には限界がある。得られるペプチドまたはオリゴヌクレオチドは反復結合、アミドまたはホスフェートの部分を有しており、これはその構造的多様性には限界がある。

本発明の第1の目的はペプチドまたはオリゴヌクレオチドの合成に限定されて

いた従来の装置および方法の限界を克服し、そして、例えば非ペプチドまたは非ヌクレオチド化合物を包含する一般的な有機化合物の多重同時合成に適する装置および方法を提供することである。

#### 本発明の要旨

本発明は有機化合物の合成に適する環境を与える装置および方法に関する。更に、無機化合物、有機金属化合物などの合成も本発明の範囲に包含される。

この概念の中心となるものは、有機化合物の多重同時合成のための「一般的な」方法に対する必要性である。開発された合成方法は以下の基準を満足しなければならない。化合物は有機合成の標準的

な方法に適合する列様式 (array format) で同時に合成されなければならない。最終化合物は可溶性の形態で個々に (混合物としてではなく) 生成されなければならない。得られる量は直接生物学的試験に使用できる程度の十分純粋な形態で 1 mg より多くななければならない。更に、可能な範囲で、採取操作は迅速で正確に行なうために自動システムを用いて行なわなければならない。最終的な基準は製造中の化合物を副生成物および試薬から容易に分離できなければならないという点である。ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの合成で通常用いられている固相合成方法はこの基準を満足させることができる。典型的な固体支持体 (樹脂) は、交叉結合ジビニルベンゼン/スチレン (ポリスチレン)、制御多孔性ガラス (CPG)、ポリアクリルアミド、ポリ (エチレングリコール) モノメチルエーテルおよびポリ (エチレングリコール) (PEG)、シリカゲル、セルロース、アクリル酸グラフトポリプロピレンなどを包含する。更に固体支持体は反応性の部分を含む。すなわち、官能基を有する固体支持体は、使用できる反応性部分、例えば投入されるビルディングブロックを共有結合するのに用いられるカルボン酸、アルコール、アミン、ハロメチル等を有する不溶性の物質である。本発明の別の目的は、1500g/mol 未満の分子量を有する生成物を合成することであるがこれに限定されるものではない。

本明細書に記載する方法は平行固相合成方法により生成できる構造の可変性と多様性を大きく増大させる。ビルディングブロックおよびそれらを連結する方法

のいずれも制限されないため、この装置および方法に適合する化学反応は極めて広範であり、ほとんど全ての有機反応を包含する。この方法を成功させる重要な特徴は気体分

散管内部に固体支持体を包含させた点である。この特徴は固体支持体上で製造中の化合物を分離して操作する独特の手段を与える。複数の気体分散管を同時に操作し、標準的な有機合成方法を行なう環境を提供するように設計された装置は、一度に、例えば8、40、100またはそれ以上の反応による多重同時合成を可能にする。

1つの合成を行なうのに必要な段階は1) 固体支持体上で可能な合成経路の開発、2) 幾つかの代表的な例を用いた樹脂に基づいた合成の確認、および、3) 例えば8、20、40単位の列等を発生させる列様式内での多重同時合成の実施、である。

その方法では、列内の各位置の最終または最後から二番目の化合物が構築されているが、まだ樹脂に結合している状態になるまで、ビルディングブロックを順次連結して樹脂結合中間体を形成する。直接ビルディングブロックを連結するほかに、所望により、固体支持体とビルディングブロックの間またはビルディングブロック間に共有結合を形成する際に化学的に関与することを意図したカップリング剤または試薬を添加してよい。カップリング試薬には、触媒、化学試薬等が包含される。逐次カップリング反応は以下の手順に示すとおり行なうことができる。

I. 官能基を有する固体支持体、ビルディングブロック、カップリング試薬および溶媒を共に反応させるか：または、

II. 官能基を有する固体支持体、反応性ビルディングブロックおよび溶媒を共に反応させるか：または、

III. 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体、第2のビルディングブロック、カップリング試薬および溶媒を共に反応させるか；または、

IV. 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体、第2の反応性ビルデ

ィングブロック、および、溶媒を共に反応させる。

好ましくは、逐次カップリング反応は以下の手順：

I.(a) ビルディングブロックが保護基により保護されている反応性部分を有するような連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 脱保護試薬を用いて反応性部分から保護基を除去し；

(c) 脱保護試薬を除去し；

(d) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックを順次添加して化合物を合成し；そして

(e) 装置内の固体支持体から化合物を分離して所望の化合物を得るか；または、

II.(a) ビルディングブロックが保護基により保護されている反応性部分を有するような連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 脱保護試薬を用いて反応性部分から保護基を除去し；

(c) 脱保護試薬を除去し；

(d) 溶媒中にカップリング試薬を添加し；

(e) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックおよび場合によりカップリング試薬を順次添加して化合物を合成し；そして

(f) 装置内の固体支持体から化合物を分離して所望の化合物を得るか；または、

III.(a) 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 反応性部分の酸化状態を変化させるための試薬を添加し；

(c) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックを順次添加して化合物を合成し；そして

(d) 装置内の固体支持体から化合物を分離して所望の化合物を得るか；または、



IV.(a) 連結されたビルディングブロックを有する固体支持体および溶媒を装置に投入し；

(b) 反応性部分の酸化状態を変化させるための試薬を添加し；

(c) 溶媒中にカップリング試薬を添加し；

(d) 溶媒中に別の反応性ビルディングブロックおよび場合によりカップリング試薬を順次添加して化合物を合成し；そして

(e) 装置内の固体支持体から化合物を分離して所望の化合物を得ることにより行なうことができる。

固体支持体上に形成中の化合物を構築するためには他の方法も可能であり、これらも本発明の範囲内に包含される。

樹脂から最終化合物を分離することにより使用済み樹脂から容易に分離できり生成物を得ることができる。この分離を行なうには幾つかの選択肢があり、これらをスキーム1に示す。単一の不変の分離試薬を用いて樹脂結合生成物の連結を攻撃して不変の官能基を有する最終化合物を得ることができる。分離は、種々の投入ビルディングブロックを用いて樹脂結合を攻撃し、脱離の部位で構造の変化した生成物を得ることにより影響を受ける。代替法では活性化されたり脱マクスされた場合に樹脂連結結合を攻撃して環化された最終

化合物を溶液中に放出するような遠位の官能基を有する前駆体化合物（樹脂結合）を構築する。「未反応」の化合物は樹脂に連結されたまま残留するため、後者の選択肢はより純粋な最終生成物を生成する手段を与える。

関連する個々の化合物のサブセットを増加させて同時に合成するために固体支持体を用いるには、列様式で化合物を調製する手段が必要である。化合物の列を構築するための方法を以下の2つの例で説明する。1つの方法においては、最終化合物を固体支持体から脱離する前に、2つのより小さい部分を連結するための単一のカップリング試薬を用いて2つのビルディングブロック／部分／2分の1から構築できる。まず固体支持体に直接連結すべきビルディングブロック#1の同族物（例えば3；A，BおよびC）、および、第1のビルディングブロックに連結すべき最終化合物の第2の2分の1（ビルディングブロック#2）の同族物

(例えば3; X, YおよびZ)の数を選択する。ビルディングブロック#1の同族物の数にビルディングブロック#2の同族物の数をかけたものが列に含まれる位置の数、この例では $3 \times 3 = 9$ 、となる。#1の同族物の各々は#2の同族物の数と等しい回数固体支持体に共有結合し、ここで、第1のビルディングブロックの各々(A, BおよびC)は各々3ヶ所の位置で支持体に結合する(合計9結合)。第2のビルディングブロックの第1のビルディングブロックへの共有結合をこの時点でビルディングブロック#2の同族物の各々を用いて行なう(すなわちA, BおよびC各々1回ずつZと結合してAZ, BZおよびCZが形成される)。形成の進行が完了することにより9つの予測される順列が得られる。これをスキームAに示す。

スキームA: 1つのカップリング反応を含む列の構築

ビルディングブロック # 2	ビルディングブロック # 1		
	A	B	C
X	AX	BX	CX
Y	AY	BY	CY
Z	AZ	BZ	CZ

更に構造を変化させるためには、ビルディングブロックの第3のセット(例えば3: 1, 2および3)を追加し、これにより第2のカップリング反応を行なって $3 \times 3 \times 3 = 27$ の列から27個の要素を得ることができる。列合成においてこれを行なうには、第1の列(9要素であるビルディングブロック#2に連結したビルディングブロック#1)を3回反復して第3のビルディングブロックを追加した際に最後の要素が別々に生成するようにすることが必要である。これはスキームBに示すとおり行なわれる。各ビルディングブロックのセット内の同族物の数の増加および個別のビルディングブロックの数の増加は、任意の所望の大きさまたは構造上の変化を有する列であっても、それを調製するのに所望の全ての水準まで行なうことができる。

別法の列構築は、幾つかのビルディングブロックの多数の同族物を用いるが考えられる順列をすべて選択しないようにして行なうことができる(例えば各々同

族物30を有するビルディングブロック2つでは、考えられる化合物は900種類である)。

この例にはおいては、定量的構造活性関係法および統計学的方法を用いて、より小さい列を調製する際に用いる同族物の大部分の所望のサブセットを選択することができる。

### スキームB：2つのカップリング反応を含む列の構築

ビルディングブロック # 1 (A, B, C)									
ビルディングブロック # 2	A	B	C	A	B	C	A	B	C
X	AX1	BX1	CX1	AX2	BX2	CX2	AX3	BX3	CX3
Y	AY1	BY1	CY1	AY2	BY2	CY2	AY3	BY3	CY3
Z	AZ1	BZ1	CZ1	AZ2	BZ2	CZ2	AZ3	BZ3	CZ3
1			2			3			
ビルディングブロック # 3 (1, 2, 3)									

上記した目的を達成するため、および本発明の目的に従えば、本明細書に態様を示し広範に記載するとおり、本発明は以下の要素：(a)各反応管がその下端にフィルター装置を有する複数の反応管；(b)複数の反応ウエルを有し、複数の反応管の下端のフィルター装置を収容するための手段を有するリザーバーブロック；(c)リザーバーブロック内の複数の反応ウエルおよび複数の反応管の位置に相当する複数の開口部を有するホルダーブロック；(d)マニホールドがホルダーブロック上に位置し、ホルダーブロック内の開口部を通して上方に突出する反応管の上端を包囲するようにマニホールドの下端が開口したホルダーブロックに隣接して位置するマニホールド；(e)ホルダーブロックとマニホールドおよびホルダーブロックとリザーバーブロックの間に気体および液体に非透過性の密閉連結を付与する手段；および(f)装置の要素を固定一体化するための手段、からなる化合物の多重同時合成のための装置を提供する。図1～10は、装置の要素および実施態様を示すものである。

第2の実施態様においては、マニホールドの上端はホルダーブロック内の開口部位置的に対応する複数の開口部を有している。この第2の実施態様においては

、マニホールドの上端内の開口部に位置

的に対応する複数の開口部、およびプレートとマニホールドの上端との間に密封性を付与するための手段を有するプレートが配設される。図1および図6はこの特定の実施態様の要素を示すものである。

本発明の別の利点は、装置が、反応ウエルから濾液の一部を取り出すことにより反応過程をモニターし、そして一般的なクロマトグラフィー法、例えばガスクロマトグラフィー／内部標準法（GC／ISTD）、高速液体クロマトグラフィー／内部標準法（HPLC／ISTD）、または、薄層クロマトグラフィー（TLC）、滴定、比色、スペクトル法等により、溶液を分析する能力をもたらすことである。更に、各反応に対して個別に反応容器を設けることにより、装置は発生する濾液、中間体および化合物の一体化をもたらす。

本発明の装置は、有機反応に必要な腐蝕性の酸および有機溶媒のような有機性試薬と化学的適合性を有する材料から構築されるという別の利点も有する。本発明は更にまた、有機合成で一般的な、攪拌、加熱、冷却、還流、および不活性雰囲気のような操作に適する手段を提供する利点も有する。

本発明の更に別の目的および利点は、一部は以下に記載するが、一部は本明細書から明らかであり、あるいは本発明を実施することにより、明らかになるものである。本発明の目的および利点は、請求範囲で特に示す機器および組み合わせにより達成される。

#### 図面の簡単な説明

本発明の目的および利点は、添付する図面および、以下の好ましい実施態様の記載からより容易に確認されるものである。

図1は本発明の装置の好ましい実施態様の要素を示すものである。

図2は本発明の装置の好ましい実施態様の要素の見取り図である。

図3は本発明の装置の好ましい実施態様の要素の各々を示す分解見取り図である。

図4は図3の断面図である。

図5は図4の拡大部分断面図である。

図6は本発明の好ましい実施態様の分解見取り図である。

図7はジャケット付き気体分散管による圧力平衡化に関する別の実施態様である。

図8はキャピラリーによる圧力平衡化に関する別の実施態様である。

図9は気密性を付与するための要素の別の実施態様である。

図10は分離後の操作のための固相抽出装置を説明するものである。

#### 好ましい実施態様の記載

本発明の現時点での好ましい実施態様について詳細に記載する。

本発明の装置は複数の反応ウエルを有する。説明のみを目的とするが、添付する図面および説明文は特設の記載が無い限り、このような反応ウエルを8個含む装置を示す。これより多いまたは少ない反応ウエルを有する装置も全く本発明に包含されるものである。更にまた、装置は長方形の水平断面を有するものとして添付図面に記載する。正方形または円形の水平断面を有する装置も全く本発明に包含されるものである。更にまた、装置は全自動または半自動に適合させてよく、このような適合もまた本発明の範囲内のものである。

る。

図1～6に示す装置(10)の第1の要素は、樹脂および有機性反応体を入れることのできる何等かの容器であることのできる反応容器である。本発明の好ましい実施態様においては、反応容器は反応管と反応ウエルの組み合わせである。反応管はもっとも好ましくは気体分散管(11)である。反応管の下端はフィルター(14)およびフィルター(14)の上方の反応管(11)に穴を明けた1以上の圧力平衡化孔(40)を有する。各反応管の全長は50～300mmであることができ、好ましい長さは250mmである。反応管の上端は外径5～25mmを有してよく、好ましくは外径8mmである。反応管の上端の内径は1～24mmであることができ、好ましい内径は5mmである。反応管内の物質を反応体と混合させるためには、フィルター(14)は反応管(11)の下端に位置しなければならない。反応管の下端のフィル

ター (14) の長さは 1~300mm であることができ、好ましい長さは 25mm である。反応管の下端のフィルター (14) は外径 5~30mm を有してよく、好ましい外径は 12mm である。反応管の下端のフィルター (14) は、内径 1~24mm を有してよく、好ましい内径は 5mm である。好ましくは、反応管内に入れた物質と周囲の反応体との間の反応を最大限にするために、このフィルター (14) は好ましくはフリットガラスにより構築する。フリットの多孔性は固体支持体の種々のメッシュサイズに適合させ、より効果的な反応混合を行なうことができるように選択してよい。200~400メッシュの樹脂については孔径は 10~400  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 145~175  $\mu\text{m}$  である。フィルターも含めて反応管は有機化学反応を行なうために必要とされることの多い揮発性および／または腐蝕性の反応体の存在により悪影響を受けないような材料で構築しなければ

ならない。このような材料には、ガラス、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ステンレス、セラミックス、または代替ガラス、金属、またはプラスチックが包含されるが、好ましくはガラスを用いる。反応管のフィルターの上方でホルダーブロックの底面の下方に位置する 1 つ以上 (好ましくは 1 つ) の圧力平衡化孔 (40) は、密閉された装置内の圧力差を平衡化させる手段を提供する。フィルター上方の圧力平衡化孔の位置は、フィルター (14) の最上部の上方 1~250mm、好ましい高さは 20mm である。圧力平衡化孔の直径はそこを通過して樹脂が損失することを防止できるように十分小さくなくてはならず、また、そのようにしなければ、気体充填時の圧力損失が多大なものとなる。圧力平衡化孔は直径 100~2000  $\mu\text{m}$  であってよく、好ましい直径は 1000  $\mu\text{m}$  である。

本発明の装置の第 2 の構成要素は図 1~6 に示すとおりリザーバーブロック (15) である。リザーバーブロック (15) は複数の反応ウエル (16) を有している。好ましい実施態様においてはリザーバーブロックは反応管 (11) の数と少なくとも同数の取り外し可能な反応ウエル (16) を保持するために装着されたリザーバーブロック (41) よりなる。リザーバーブロックはアルミニウム、ステンレス、PTFE、セラミックス、または種々のプラスチック、ガラス、または金属のような材料より構築される。反応ウエル (16) は有機合成に必要な反応性成分、操作

および圧力に対して耐性を有する固体の非多孔性の材料から構築される。このような材料にはガラス、ステンレス、PTFE、セラミックスおよび種々のプラスチック、金属またはガラスが包含されるが、好ましい材料はガラスである。リザーバーブロック（15）内の反応ウエル（16）は、反応管の下端を収容するのに適する各々の

反応ウエル（16）により反応管（11）の下端のフィルター（14）を収納し、そして同時に必要な反応を行なうのに必要な反応体の量を保持するのに十分な、数、深さおよび直径を有さなければならない。反応ウエル（16）は、各反応ウエル（16）が何れの近隣の反応ウエルとも直接接触しないように、リザーバーブロック（15）全体に渡り配置すべきである。反応ウエルの深さは1～300mmであってよく、好ましい深さは50mmである。反応ウエルの内径は7～100mmであってよく、好ましい内径は18mmである。本発明の装置を完全に利用する必要はないが、好ましい実施態様においては、反応ウエルは、反応が目視によりモニターできるように、ガラス、プレキシグラス、または代替ガラスまたはプラスチックのような透明の材料で構築する。

図1～6に示すとおり本発明の更に別の構成要素はリザーバーブロック（15）に隣接して位置するホルダーブロック（18）である。複数の開口部（19）がホルダーブロック（18）全体に渡り位置している。これらの開口部（19）は、ホルダーブロック（18）が図1～6に示すとおりリザーバーブロックの最上部に位置する場合に、ホルダーブロック（18）内の開口部（19）がリザーバーブロック（15）内の反応ウエル（16）の直接上方に位置するように、位置的に、そして好ましくは数においてもリザーバーブロック（15）内に位置する反応ウエル（16）に対応している。ホルダーブロック（18）内の開口部（19）は反応管（11）の上端（12）が開口部を通過できるのに十分な直径のものでなければならない。ただし開口部（19）の直径は反応管（11）の上端（12）をしっかりと包囲して支持することができないほど大きなものであってはならない。このように支持することにより、ホルダーブロックは反応管が回転したり、動揺したり、あるいは、垂直に運動したりしない

ように反応管を固定することができるのである。ホルダーブロックはまた単一の装置として反応管(11)の複数を物理的に取扱い操作するための手段を提供する。ホルダーブロック(18)は、有機反応条件に耐えられるように、好ましくは、PTFE、ステンレス、セラミックス、ガラスまたは特定の種類の金属、ガラス、またはプラスチックのような耐熱性材料から構築される。

本発明は更にまた図1～6に示すとおり、ホルダーブロック(18)に隣接して位置するマニホールド(20)を包含する。マニホールド(20)は中空のチャンバーの形態を有する。好ましくは、マニホールドは4つの側壁(21)および上壁(22)よりなり、下端に開口部を有する。本発明の好ましい実施態様においては、反応管(11)の上端(12)は、ホルダーブロック(18)内の開口部(19)を上方に通過した後に、マニホールド(20)に入り、その内部に封入される。ホルダーブロックに隣接して位置する際には、マニホールドは有機合成に共通した操作を容易にする気密性チャンバーを提供する。好ましい実施態様においては、マニホールド(20)は、マニホールド(20)の少なくとも1つの側壁(21)上に位置する、複数の、好ましくは2つのポート(23)を有する。これらのポートはいかなる形状に配列していてもよく、そして、気体および／または液体の物質をマニホールドに導入したり、そこから回収したりするための、導入口および排出口として機能させることができる。ポート(23)はマニホールド(20)内部の雰囲気を制御し、反応管(11)に噴霧充填する手段を提供する。本発明の装置を完全に利用する必要はないが、好ましい実施態様においては、マニホールドは、反応を目視によりモニターできるように、ガラス、プレキシグラス、または代替ガラスまたはプラスチックの

ような透明な材料で構築する。

図3はマニホールド(20)とホルダーブロック(18)との境界面を示すものであり、これは、本発明の好ましい実施態様においてはホルダーブロックとマニホールドの間に位置する第1のガスケットまたは複数のガスケット(24)を包含する。このように第1のガスケットを設置することにより、マニホールドとホルダーブロックの間を密閉し、これにより、加圧、不活性雰囲気、および、冷却気体



循環のような操作を可能にする。第1のガスケット(24)は反応管(11)を包囲する。第1のガスケットはPTFEおよび／または種々のゴムおよび／または種々のプラスチックから製造してよいが、好ましいゴムの

種類は、ネオプレン、シリコンおよびViton®(ヘキサフルオロプロピレンと1,1-ジフルオロエチレンの共重合体)である。更に別の実施態様においては、第2のガスケットまたは複数のガスケット(26)をリザーバブロック(15)とホルダーブロック(18)の境界面に位置させてよい。第2のガスケットはPTFEおよび／または種々のゴムおよび／または種々のプラスチックから作成してよく、好ましい

種類のゴムはネオプレン、シリコン、およびViton®である。

図6は更に好ましい本発明の実施態様を説明するものである。この実施態様においては、マニホールドの上壁(28)は開口部(29)を有し、これはマニホールド(20)がホルダーブロック(18)上に位置する際に、ホルダーブロック(18)内の開口部(19)に数および空間的位置で対応する。この実施態様に関連して、マニホールド(20)の上壁(28)内の開口部(29)に数および空間的配置で対応している開口部(31)を有するプレート(30)がマニホールドの上壁上に位置する。マニホールドの上壁とプレートとの間に位置する第3のガスケットま

たは複数の第3のガスケット(34)により、マニホールド(20)の上壁(28)内の開口部(29)に関らずマニホールド(20)は密封されたままとなることができ、この実施態様においては第3のガスケット(34)は、針様の物体で穿孔することができ、穿孔の後に再度密封することができるように、PTFEおよび／または種々のゴムおよび／または種々のプラスチックで作成してよく、好ましいゴムの種類はネオプ

レン、シリコン、およびViton®である。

本発明の別の構成要素は、種々の要素を固定一体化するための手段である。要素をしっかりと固定一体化することができるものであれば、どのような手段も使用してよい。1つの実施態様においては、固定手段は、要素が相互に脱離可能に連結されるように装置の要素の側面に固定されたバネクリップよりなる。図2～

6に示すとおり、1つ以上のバネクリップ(35)を使用してマニホールド(20)およびホルダーブロック(18)を脱離可能に連結してよい。バネクリップ(35)を固定した場合には、マニホールドおよびホルダーブロックは固定一体化でき、連結して移動でき、そしてリザーバーブロック(15)から分離できる。このような実施態様は、リザーバーブロックからホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせて反応管を取り外し、過剰な反応体を排出するために特に有用である。図2に示すとおり、バネクリップ(36)はホルダーブロック(18)とリザーバーブロック(15)との境界面に配設され、固定時には、ホルダーブロック(18)とリザーバーブロック(15)がマニホールド(20)とは独立して固定一体化されることができるようになっている。バネクリップ(35)およびバネクリップ(36)は全て同時に固定され、その時点で、マニホールド(20)、ホルダーブロック(18)およびリザーバーブロック(15)

が全て単一の装置としてしっかり固定される。

更に別の好ましい実施態様においては、図6に示すとおり、固定化手段は、装置内部に位置し、マニホールドの上壁、あるいは、第2の実施態様においては、マニホールドの上壁に隣接して位置するプレート、を通過してリザーバーブロックの底壁から装置の全長にわたって伸びる複数のロッド(32)よりなる。ロッド(32)は好ましくは各端部において溝を有しており、これにより蝶ナットのような固定部材(33)をロッドにしっかりとねじ込むことにより各要素と一緒に固定する。好ましい実施態様においては、このようなロッドは装置の四隅の各々、および、装置の大きさに応じて別の中間地点に位置する。

図6に示す実施態様においては、溝(38)をプレート(30)の端縁に沿って配設する。2つ以上のバネクリップ(37)をマニホールド(20)の側壁に連結し、プレート(30)の上面上の溝(38)内にはめ込む。バネクリップ(37)を固定した場合、プレート(30)およびガasket(34)はマニホールド(20)の上壁(28)にしっかり圧着され、開口部(29)の存在にかかわらずマニホールドが密閉性を維持できるようになる。この特定の実施態様は変化しやすい物質を反応に用いる場合にもっとも有用である。固定手段としてのバネクリップの使用は、前に

記載した複数のロッドの使用に追加して行なってもよく、また、その代替として行なってもよい。

図7および8は反応管(11)と反応ウエル(16)の間の圧力の平衡化のための別の実施態様である。図7はジャケット付きの反応管(11)を説明するものである。ガラス、ステンレス、またはPTFEのような材料で構築した中空管(45)を反応管(11)の上端の周囲にジャケット

として配置する。ジャケット(45)の外径は8~36mmであつてよく、好ましい外径は15mmである。ジャケット(45)の内径は6~33mmであつてよく、好ましい内径は12mmである。ジャケット(45)の長さは1~300mmであつてよく、好ましい長さは200mmである。ジャケットはホルダーブロック(18)の下面下方に伸びて反応ウエル(16)内部に入つてよい。ジャケット(45)の長さはホルダーブロック(18)の下面の下方0~300mmに伸び、そして、反応管(11)はジャケット(45)の長さに沿って2つ以上の位置でジャケットの内面上の1つ以上の凸部(46)により保持される。これらの凸部(46)は、以下の材料:ガラス、PTFE)または代替プラスチックまたはガラスの1つ以上で構築する。従つて、ホルダーブロック(18)内の開口部(19)は、ジャケット(45)が開口部を通過できるように十分な直径を有していなければならない。

図8はキャピラリー圧力開放管(47)を示すものである。ガラス、ステンレス、PTFE、または代替プラスチックまたはガラスのような材料で構築されている中空管を反応管(11)に直季節隣接しこれと平行でありそして反応ウエル(16)の内径の内側にあるホルダーブロック(18)の開口部(48)内に位置する。ホルダーブロック(18)の開口部(19)はキャピラリー開口部を通過できるように十分な直径を有さなければならない。しかしながら開口部(19)の直径はキャピラリーに近接してこれを包囲し支持することができないほど大きいものであつてはならない。このような支持体により、ホルダーブロックはキャピラリーが回転したり、動揺したり、垂直に移動することがないように固定することができる。キャピラリー(47)の外径は2~13mm、好ましくは2mmである。キャピラリー(47)の内径は1~10mm、好ま

しくは1mmである。キャピラリー(47)の長さは1~300mm、好ましくは200mmである。キャピラリー(47)の下端はホルダーブロック(18)の下面の下方、反応ウエル(16)の内部に伸びる。好ましくは、キャピラリー(47)の下端は0~300mmホルダーブロック(18)の下面の下方に伸びる。従って、この実施態様においては、ホルダーブロック(18)および密閉ガスケット(24および26)の第2のセットの開口部(48)はキャピラリー(47)を格納するのに十分な直径を有さなければならない。キャピラリーの上端はマニホールド(20)内に伸びる。

図9はグリースを用いない真空連結を可能にするような、反応管(11)、ホルダーブロック(18)および反応ウエル(16)の間のO型リング(42)シールを用いた反応の密封と閉鎖のための別の実施態様を示す。下方に開口し、O型リング(42)を格納するために溝が設けられている第1の球形ジョイント(43)は反応管(11)の外壁に溶接されている。第1の球形ジョイントと同様の直径との溝の大きさを有し同じO型リング(42)を格納するために下方に開口している第2の球形ジョイント(44)は、対応する反応ウエル(16)の最上部に構築されている。第1および第2の球形のジョイント(43および44)の外径は5~50mmである。反応ウエル(11)の外壁に溶接されている第1の球形ジョイント(43)の位置はフィルター(14)および圧力平衡化孔(40)の両方の上方であって、密閉時に密閉された反応ウエル(16)内にガラスフリットを十分格納するに必要な高さにある。第1の球形ジョイント(43)の位置は、フィルター(14)の最上部の上方1~299mmであってよく、好ましい高さは、上記したフィルター(14)の好ましい高さおよび反応ウエル(16)の好ましい深さに対応してフィルターの

上方25mmである。反応ウエル(16)の最上部に溶接された対応する第2の球形ジョイント(44)の位置もまた、密閉時に密閉された反応ウエル(16)内にフィルター(14)を十分格納するのに必要な高さにある。第2の球形ジョイント(44)の位置は、反応ウエル(16)の底部の上方1~299mmであってよく、好ましい高さは、反応ウエル(16)の底部の上方50mmである。この実施態様においては、ホルダーブロック(18)の下面上の開口部の面には、反応管(11)の外壁に連結した第1の球形ジョイント(43)を格納できるように凹部が設けられていなければ

ならない。更に、リザーバーブロック (41) の上面上の開口部の面には、反応ウエル (16) に連結し第2の球形ジョイント (44) を格納できるように凹部が設けられていなければならない。O型リングシールの使用によりホルダーブロック (18) とリザーバーブロック (15) との間の第2のガスケット (26) は必要なくなる。

図10は最終反応溶液の分離後操作に用いる固相抽出 (SPE) システムを説明するものである。SPEシステムは、1つ以上の試験管 (51)、好ましくは上記した列内で合成される化合物、例えば8、40または100種類の化合物、と同数の試験管を支持するフレームを有する第1のラック (50) よりなる。第1のラックは、上記した、そして、図1～6で示したリザーバーブロック (15)、リザーバーラック (41) および反応ウエル (16) と同じかまたは互換性であることができる。試験管 (51) はガラス、ステンレス、PTFE、セラミックス、または種々のプラスチックのような固体の非多孔性の材料で構築する。好ましくは試験管はガラスで構築する。SPEシステムの運転中、第1のラックは試験管と組み合わせさせて、真空箱 (52) 内に配置される。1つ以上の弁 (53) が真空箱内の圧力を制御する。

1つ以上の取り外し可

能なカートリッジ (61) を支持する第2のラック (54) は真空化箱の最上部上に密着する。第1および第2のラック (50および54) は、アルミニウム、ステンレス、PTFE、セラミックスまたは種々のプラスチック、ガラスまたは金属のような材料から構築する。1つ以上のガスケット (55) を第2のラックの基部 (56) の下面に接着することにより、真空箱と第2のラックとの間の密閉性を確保するための手段とする。1つ以上のバネクリップ (57) を真空箱 (52) の側壁に連結し、好ましくは2つのクリップを反対の面に位置させ、そして第2のラック (54) の基部の上面内の溝 (58) 内にはめ込む。ばねクリップ (57) を固定した場合、第2のラック (54) およびガスケット (55) は真空箱 (52) の最上壁 (59) にしっかりと圧着保持され、これにより密閉性が維持される。試験管 (51) の数と位置に対応した1つ以上の針様の物体 (60) を第2のラック (54) の基部内に搭載し、ガスケット (55) を通って突出させ、試験管 (51) 内部に開口させる。取り外

し可能なカートリッジ (61) を針様の物体 (60) と組み合わせて用いる。各カートリッジの下端は対応する針様の物体の上端内に開口する。カートリッジにはシリカゲル、乾燥剤、セルロース等のような固体または固体支持体を充填してよく、その後、溶離してカートリッジをとおり、針をとおり、そして対応する試験管内に達するような溶媒または試薬溶液で溶離する。

### 実験方法の一般的記載

列法により合成すべき化合物の総数に等しい数の反応管に、適切な官能基を有する固体支持体、好ましくは1～3%交叉結合ポリスチレンを、1～1000mg、好ましくは100mg投入する。個々の反応管をホルダーブロックに挿入する。反応管をホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせて、リザーバーブロックに挿入し、その結果、各反応管はある容量の、好ましくは3～5mLの、ポリスチレン樹脂を膨潤できる溶媒（例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、エタノール等）に浸漬される。反応管内のポリスチレン樹脂を好ましくは15～30分攪拌して膨潤させる。攪拌を伴う場合も伴わない場合も、5～600分の膨潤時間が本発明の範囲に包含される。反応管はホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせ、リザーバーブロックからはずされ、そして、所望により、溶媒を揮発させるためにマニホールド導入口（排出口閉鎖時）に気体圧を適用することもできるが、好ましくは重力により、反応管内の過剰な溶媒を排出する。

反応ウエルには溶媒は入れず、適切な反応体溶液をリザーバーブロックの適切な位置の新しいまたは清浄な反応ウエルに分注する。反応体が実際は固体支持体上の合成中の化合物に共有結合させるビルディングブロックの1つである場合は、反応体の量は、はじめに計量して反応管に入れた官能基を固体支持体のグラム投入当たりのミリ等量 (meq/g) に基づいて、通常は1～200等量である（ポリスチレン樹脂の場合、典型的には0.1～1.0meq/g）。合理的な時間内に反応を完了するために必要であれば更に反応体の等量を増加で

きる。反応管はホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせ、再度リザ

ーバーブロック内に挿入され、そして、装置が固定一体化される。マニホールドを通過する気流が発生し、例えば窒素、アルゴン、空気などのような制御された環境が得られる。気流はまた加熱または冷却した後にマニホールド内を流動してもよい。反応ウエルの加熱または冷却は、合成反応を行なうためのウォーターバス、オイルバス、イソプロパノール／ドライアイスバス、サンドバスなどの中に入りザーバーブロックを浸漬することにより行なう。攪拌は、振盪、音波処理（好適）、または磁気攪拌（反応ウエル内または反応管内）により行なう。還流はリザーバーブロック内の反応ウエルを加熱しながらマニホールドに冷却された気体を循環させることにより行なう。反応体はマニホールドの最上部上の注入可能なガスケットを通して反応管内に直接注入してよい。反応は予備評価試験に基づいて必要と考えられる時間行なうか、または、GC／ISTDまたはHPLC／ISTDのような方法により選択されたウエルから濾液少量を採取して定量分析することによりモニターしてよい。必要に応じて、完全な組立物を雰囲気温度に戻して、次にホルダーブロックおよびマニホールドを反応管と組み合わせてリザーバーブロックから取り外して上方に移動させ、過剰な試薬溶液を重力により排出し、次いでマニホールド導入口にかけるガス圧（排出口閉鎖時）により過剰の試薬、溶媒および副生成物を排出する。各反応管内にある樹脂結合中間体は、以下の2つの方法のいずれかにより、清浄な溶媒にくり返し曝露することにより、過剰な残存試薬、溶媒および副生成物が混在いないように洗浄する。1）反応ウエルに溶媒（好ましくは1～5 mL）を充填し、反応管をホルダーブロックとマニホール

ドと組み合わせて浸漬し、5～300分、好ましくは15分振盪し、重力により排出し、その後、マニホールド導入口（排出口閉鎖時）を通じてガス圧をかけ溶媒を排除する。2）マニホールドをホルダーブロックから取り外し、溶媒の少量（好ましくは5 mL）を反応管の最上部を通して分注し、試験管またはバイアルのような受け容器に重力によりフィルターを通して排出する。上記の洗浄方法の両方とも、TLC、GCまたは洗浄濾液の可視化等の方法により、試薬、溶媒および副生成物の除去の効率をモニターしながら、1～50回（好ましくは10回）反復する。反応ウエル内の樹脂結合化合物と試薬の反応、それに続く過剰な試薬、副生成物お

よび溶媒を除去する上述の過程は、最終の、または、最後から二番目の、樹脂結合化合物が調製されるまで各々の連続的変換により反復される。

固体支持体からの最終生成物の脱着は、反応管をホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせて分離試薬の溶液（好ましくは3～5 mL）の入った反応ウェルに浸漬することにより行なう。上記したように、そして所望に応じて気体の流動、温度制御、振盪、および反応のモニターを行ない脱着反応を行なう。反応管は、ホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わさって、リザーバーブロックから取り外され、溶液面の上であるが反応ウェルの上端より下方に引き上げられ、ガス圧をマニホールド導入口（排出口閉鎖時）を通じて適用し、最終生成物溶液を効果的にリザーバーウェルに排出する。次に反応管内の使用済み樹脂を適切な溶媒3～5 mLで上記したとおり2～5回洗浄し、可能な限り大量の脱着生成物を抽出（洗い出し）する。クロス混合を行なわないよう注意しながら最終生成物の溶液を合わせる。次に個々の溶液／抽出液を、必要に応じて

て処理して最終化合物を単離する。典型的な処理方法としては、例えば、蒸発、濃縮、液／液抽出、酸性化、塩基性化、中和または溶液中の別の反応である。

最終化合物は、単離された後に、個別に生物学的活性を試験する。例えば受容体原料としてウシ皮質膜および放射標識ベンゾジアゼピン、例えばフルニトラゼパムを用いてベンゾジアゼピン受容体（中枢（脳）局在）への競合的リガンド結合を測定するSweetnam等のMolecular Pharmacology 1986；29；299に記載の方法およびKDまたはIC50値のような相対的な結合力価の定量的測定を用いてよい。この種の検定を行なうことには以下に示す2つの目的がある。1）所定の生物学的スクリーニング検定において生物学的活性を有する新しい化合物を発見する。2）そのシリーズ内の構造的多様性と生物学的力価との間の関係を調べる。この第2の用途は構造活性関係（SAR）の研究として知られている。この種の検定は、受容体結合スクリーニングまたは検定（受容体アゴニストまたは拮抗剤のスクリーニング）、酵素機能検定（触媒反応の競合的または非競合的阻害の測定）等のための列合成から単離された化合物を用いながら行なうことができる。

この方法は医薬、獣医用医薬、農薬、診断薬等のスクリーニングに用いてよい



。

典型的な化合物および医薬の適用対象は、(1) 窒素含有ヘテロ環化合物；抗潰瘍または不安緩解活性を有するイミダゾピリジン、カルシウム拮抗活性を有するジヒドロピリジン、抗ウイルス活性を有するヌクレオシドおよびヌクレオシド類縁体、5HT<sub>3</sub> 拮抗活性を有するインダゾール、抗ドーパミン、抗セロトニン、抗鬱、または抗ヒ

スタミン作用を有するピペリジン、抗パーキンソン作用および抗ドーパミン作用を有するベンズアゼピン、5HT拮抗活性を有するインドール及び縮合インドール、抗感染および抗潰瘍活性を有するキノリンおよびイソキノリン、抗感染および抗高血圧活性を有するピロリジン、抗高血圧活性を有するアミノピリミジン、抗不整脈活性を有するピロリジジン、抗癌活性を有するグアニジン、抗アレルギー活性を有するテトラゾール；(2) 酸素含有ヘテロ環；カリウムアゴニストおよび拮抗活性を有するベンゾピラン、抗血小板凝集作用および抗血栓作用を有するクマリン、抗血小板、抗潰瘍、労働誘発活性を有するプロスタグランジンおよびプロスタサイクリン、抗乾せん活性を有するソラレン、抗糖尿病活性を有するテトラヒドロフランおよびゴラン；(3) 窒素およびイオウを含有する化合物：抗感染活性を有するベータラクタムおよびセファロスポリン；(4) 炭素環化合物：抗乾せん活性を有するトコフェロール類縁体、抗乾せん活性を有するビタミンD類縁体、抗炎症、気管支拡張、抗過形成および抗繁殖活性を有するステロイド、抗カビ活性を有するナフタレン、抗癌活性を有するアントラセン類縁体；(5) 脂環族化合物；抗血栓活性を有するポリ不飽和アルカン、アドレナリン作用性ブロッキング活性を有するヒドロキシプロパノールアミン、鎮痛活性を有するベンゾ縮合2環アミン、麻酔、胃プロキネティック (gastro-prokinetic)、抗鬱、および抗炎症活性を有するアリールアミド；および、(6) 抗感染および抗自己免疫活性を有する環状ペプチドおよび環状ヌクレオチド；等である。

別の使用においては、装置および方法は固体支持体を使用せずに、例えば標準的な溶液法で実施することができる。装置の更に別の使

用は、固体支持体上または溶液中の、化学反応の最適化、例えば反応収率または反応時間の最適化を目的とする。このような使用は、すべての反応ウエルの位置で同じ反応を行なうが、列に渡る従属反応変数を測定し変化させることにより行なう。例えば、試薬の濃度および／または試薬の等量（モルパーセント）を、ゼロ値付近から可能な最大値まで、未希釈の試薬を用いて変化させることができる。典型的には、この変数は0.001から25モルまで変化できる。反応時間は、反応ウエルの内容物を回収し、その後、例えば、最終溶液の後処理および／または単離、および／または精製、および／または定量を行なうことにより、列内で変化できる。統計学的実験計画法または定量的構造活性関係（QSAR）法もまた、最終分析および結論に関する必要な情報を提供する最初の列内の位置のサブセットを選択するために行なってよく、これにより最初の列内で必要な反応の数を減少することができる。

#### ジペプチドの合成

本発明の実施においては、ジペプチドの合成を、この装置を用い、Meienhofer等がInternational Journal Peptide Protein Research 1979；13：35およびAtherton等がBioorganic Chemistry, 1979；8：351に記載した9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）法を適用して、種々の市販のポリスチレン樹脂上で行なう（表1参照）。ペプチド酸については、WangがJournal American Chemistry Society 1973；95：1328に記載したとおり、p-ベンジルオキシベンジルアルコール交叉結合ジビニルベンゼン／スチレン（WANG）樹脂を用いる。フェニルアラニン、グリシン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリンおよびトリプトファン

を含む8つのFmocアミノ酸樹脂を脱保護し、各FmocアラニンまたはFmocイソロイシンと反応させ、再度脱保護し、次に樹脂から分離して16種類の異なるジペプチドを得る。合計3～20mg（28～85％）の各々の粗製のジペプチドをトリフルオロ酢酸（TFA）塩として単離し、HPLC、質量スペクトル（MS）、およびプロトン核磁気共鳴スペクトル分析（<sup>1</sup>H NMR）で分析する（表1参照）。

#### ヒダントインの合成

フェニトインを含む40種のヒダントインの列の合成を、本明細書に記載した装置を用いて行なう。8種類のFMOCまたはBOCで保護されたアミノ酸樹脂（フェニルアラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、バリン、トリプトファンおよび2, 2-ジフェニルグリシン）5試料を脱保護し、次に、個別に5種類のイソシアネート（トリメチルシリル、*n*-ブチル、アリル、2-トリフルオロトリル、または4-メトキシフェニルイソシアネート）と反応させ、その後、6 Nの塩酸（HCl）水溶液で処理して40種類の異なるヒダントインを得る（スキーム2および表2参照）。

1つの例内での40種類のヒダントインの合成は、典型的な平行列合成の標準的な方法を説明するものである。この例においては、ロボットによる試料処理装置（Tecan<sup>R</sup> 5032）を各液体試料操作段階に用いる。方法と装置の強度、柔軟性および範囲を示す重要な特徴の幾つかを以下に記載する。40種類のBOCまたはFMOCで保護された樹脂結合アミノ酸を試験管に計量添加し、装置内に組み込み、FMOC脱保護反応の完了を調べるためにGS/ISTDカリブレーション法を用いて同時に脱保護する。大きく異なる試薬（例えばピペリジン、DMFおよびTFA）を用いて異なる反応を同時に行なう能力は、装置の柔軟性

を更に裏付ける物である。残存する溶媒、反応体、または副生成物を、一連の溶媒中での反応管の浸漬および音波処理、次いで、TLCプレート上での濾液のロボットによるスポット形成および洗浄サイクルが十分であったことを確認するための紫外線（UV）下での結果の観察を包含する洗浄サイクルにより、除去する。洗浄サイクルの後、樹脂結合アミンを所望のイソシアネートとDMF中で反応させる。再度、GS/ISTDカリブレーション法を用いてイソシアネートの取り込みを定量的にモニターする。洗浄後、樹脂結合尿素を6 N塩酸水溶液中で加熱することにより環化し、所望のヒダントインとする。塩酸処理の後、反応管内の使用済み樹脂をメタノールで洗浄して樹脂からヒダントインを完全に抽出する。すべての濾液を合わせ、市

販の遠心分離真空システム（SpeedVac<sup>®</sup>）で濃縮し、計量し、分析して1つの例ですべての予定されるヒダントインを得る（表2）。各粗製ヒダン

トインの収率0~81%に相当する総量0~11.5mgを単離し、TLC、MSおよび<sup>1</sup>H NMRで分析する。

#### ベンゾジアゼピンの合成および生物学的試験

考えられる目標としてのベンゾジアゼピンの列合成の検討を、樹脂結合アミノ酸を出発物質として用いた幾つかのベンゾジアゼピンの1段階合成を報告しているCamps等のAnales De Quimica 1974; 70: 848を参考にして試みた。2段階の経路をスキーム3に示す。手順の第1の段階は樹脂結合アミノ酸と2-アミノベンゾフェノンとの間のイミンの形成である。当初、多くの縮合方法を検討したが、すべて不十分であった。O'DonnellおよびPoltがJournal Organic Chemistry 1982; 47: 2663に記載のとおり、アミノ転移反応とイミン縮合を置き換えてEおよびZのイミン異性体の混合物を形成し

たところ、良好な結果が得られた。次に、TFA中で加熱することにより、樹脂結合アミノ酸イミンを相当するベンゾジアゼピンに変換した。

列内の40種類のベンゾジアゼピンを合成することは、幾つかの変更を伴うがジペプチドおよびヒダントインで記載したものと同様であり、これは、方法および装置両方の柔軟性を裏付けるものである(スキーム3および表3参照)。5種類のアミノ酸Merrifield樹脂(アラニン、グリシン、2-ブロモベンジルオキシカルボニルチロシン、トリプトファン、および、バリン)を、そのTFA塩として個別に、8種類の2-アミノベンゾフェノンイミンと反応させる。反応はモニターしないが、予備評価試験に基づいて最も遅い例(バリン樹脂とN-イソプロピル2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンイミン)に適合するように十分長時間反応させた。未反応のイミンを抽出するための洗浄サイクルの後、樹脂結合イミンを、最も遅い例(N-メチル2-アミノ-5-ニトロベンゾフェノンのイミン)の環化を行なうのに十分であるがトリプトファン誘導ベンゾジアゼピンの分解を最小限にできるような時間、TFA中で加熱する。反応が終了した時点で、反応管内の使用した樹脂を洗浄し合わせた濾液を濃縮乾固する。この場合、水性重炭酸塩による後処理(Tecan<sup>R</sup> 5032ロボット試料処理装置を用いる)を行なって残存するTFAを除去する。各反応管につき、対応する有機抽出液を合わせ、乾燥し、

濃縮して1つの例を除いて全ての予定されるベンゾジアゼピンを得る（表3参照）。40種類（所望は39種類）の生成物をTLC、<sup>1</sup>H-NMRおよびMSで特性化する。粗生成物の収率は7～>100%であり、NMRおよびTLCに基づいた推定純度はほとんどの場合において60%を超える。

生成された化合物を直接生物学的検定に用いることができることを明らかにするためには、粗製のベンゾジアゼピンを、更に精製することなくベンゾジアゼピン受容体結合検定において活性を調べる。

（検定はScios-Nova Pharmaceutical Corp. , Baltimore, MDに契約した市販のNovaScreen検定システムを用いて行ない、その際には、ウシ皮質膜調製物を受容体原料として使用し、放射リガンドは<sup>3</sup>[11]フルニトラジパムを用い、陽性対照はクロナゼパムとした。）個々の化合物について3通りの濃度から計算されたIC<sub>50</sub>（2測定の平均）を表3に示す。

以下に示す実施例は本発明を説明するものであって、これらに限定するものではない。

## 実施例 1

### ジペプチドの合成

16種類のジペプチドの合成を表1に要約する。

市販のWANG樹脂（投入量0.37～0.60eq/g、200～400メッシュ）上の8種類のFmoc保護アミノ酸（フェニルアラニン、グリシン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、パリンおよびトリプトファン）の各々101～153mgを16本の気体分散管（反応管）の各々に計量添加した。ガasket 2つを、1つはホルダーブロックの上、1つはホルダーブロックの下に有するホルダーブロックに、反応管を挿入した。反応管の列を適切にリザーバーブロック内、この場合は試験管ラック内の反応ウエルの合致する列に挿入し、DMF 3mlを反応管の最上部の開口部を通じて分注し、残留する樹脂をガラスフリットの底部に洗浄除去した。マニホールドをホルダーブロックの上方に装着し、マニホールド上のボードを通じて窒素雰囲気条件を開始した。次に装置を15分間音波バス内で振盪し、最初の反応の

準備のために樹脂支持体を膨潤させた。樹脂膨潤の後、ホルダーブロックおよびマニホールドを、反応管と組み合わせて、リザーバーブロック上方に上げ、反応管を重力により排液した。

FMOCアミノ酸を脱保護すめために、反応管を、内部標準（例えばアントラセン 1.97ml/ml）を含有するDMF中22%（v/v）ピペラジンの溶液2mlの入った反応ウエル内で浸漬した。装置をクランプで固定一体化し、2時間音波バス内で振盪し、その間マニホールド内を陽圧の窒素気流で維持した。反応の進行は、濾液の試料（10~100 $\mu$ l）を採取し、GC/ISTDカリブレーション法によりFMOC-ピペリジン付加物およびジベンゾフルベンを分析することによりモニターし

た。反応終了時に、ホルダーブロックおよびマニホールドを反応管と組み合わせてリザーバーブロックの上方に上げ、反応管を重力により排液し、次に窒素を充填させた。マニホールドの1ポートに窒素を導入し、第2のポートを閉鎖することにより、反応管を充填させた。

反応管を一連の洗浄サイクルに付し、残留する溶媒、試薬および副生成物を除去した。標準的な方法では、順次、反応管を各々2~5mlの、2 $\times$ DMF、2 $\times$ メタノール、2 $\times$ 水、2 $\times$ 水：ジオキサン（1：1）、2 $\times$ ジオキサンおよび2 $\times$ DMFに浸漬し、その後、10~15分音波処理により浸透し、最後に重力により排液し、窒素充填する。洗浄サイクルの効率は洗浄濾液のTLCまたはGC/ISTDによりモニターした。

FMOCアミノ酸のカップリングのために、いかに示すDMF溶液：0.46M FMOCアラニンまたはFMOCイソロイシン1.0ml、1.02Mベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）0.5ml、1.02M N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）1.0ml、および1.8M N-メチルモルホリン0.5ml、を順次、2つの8ユニットのリザーバーブロック内に添加混合し、活性化されたエステルを生成した。装置を上記した通り組み立て、18時間回転プラットホーム振盪器上で振盪し、その管マニホールド内は陽圧の窒素気流を維持した。反応の進行は、樹脂の一部を洗浄サイクル後に採取し、一次アミンについて比色分析（ブロモフェノールブルーまたはKaiser/ニン

ヒドリン) することによりモニターした。反応終了時に、ホルダーブロックおよびマニホールドを反応管と組み合わせてリザーバーブロックの上方に上

げ、反応管を重力により排液し、窒素充填した。

反応管を前記と同様の一連の洗浄サイクルに付した。

上記した通り形成されたFmoc保護ジペプチドの脱保護は前記した方法を反復した。

反応管を再度前記と同様の一連の洗浄サイクルに付した。

固体支持体から生成物を分離するために、反応管をアニソール：TFA（5：95）の溶液3mlの入った反応ウエルに浸漬した。装置をクランプで密閉し、音波バス内で振盪し、その管マニホールド内を陽圧窒素気流で満たした。3時間後、ホルダーブロックおよびマニホールドを反応管と組み合わせてリザーバーブロックの上方に上げ、反応管を重力により排液し、窒素充填した。

生成物を単離精製するため、ホルダーブロックに使い捨てガラスピペットを付け、これをTFA濾液内に浸漬した。濾液を換気の良い、スクラバー付きのフードまたはグラブボックス内で、マニホールド内を陽圧の表面下の窒素気流条件とし、それを維持することにより、濃縮した。TFA塩を水2mlに溶解し、酢酸エチル2mlで抽出した。反応リザーバーを回転させ、効果的な抽出を行い、上方の有機層をシリンジで吸引した。TLCまたはGC/ISTDで確認して有機層が残留物を含有しなくなるまで（3回）、抽出サイクルを反復した。水性

層を風袋測定したバイアル内でSpeed-Vac®で濃縮した。装置内に形成されたジペプチドは、表1に示す通り、アラニルフェニルアラニン；アラニルグリシン；アラニルイソロイシン；アラニルロイシン；アラニルアラニン；アラニルプロリン；アラニルバリン；アラニルトリプトファン；イソロイシルフェニルアラニン；イソロイシルグリシン；イソロイシルイソロイシン；イソロイシルロイシン；

イソロイシルアラニン；イソロイシルプロリン；イソロイシルバリンおよびイソロイシルトリプトファンを含んでいた。

## 実施例 2

## ヒダントインの合成

40種類のヒダントインの合成をスキーム2および表2に示す。

市販のWANG樹脂（投入量0.37～0.60, eq/g、200～400メッシュ）上の7種類のFMOC保護アミノ酸（フェニルアラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、バリンおよびトリプトファン）の各々95～105mgおよび市販の交叉結合ヒドロキシメチルジビニルベンゼンスチレン樹脂（投入量1.04meq/g、200～400メッシュ）上のBOC保護ジフェニルグリシン95～105mgを40本の反応管に計量添加した。実施例1に記載した通り、装置を組み立てDMF 4mlで膨潤させ、排液した。

FMOCアミノ酸を脱保護すめために、適切な反応管を、内部標準（アントラセン1.74mg/ml）を含有するDMF中25%（v/v）ピペリジンの溶液3mlの入った反応ウエル内で浸漬した。BOCアミノ酸を脱保護するために適切な反応管を50%TFA/DMF 3mlの入ったウエル内に浸漬した。装置を実施例1に示す通り組み立て、音波バス内で振盪し、その間マニホールド内を陽圧窒素気流で満たした。反応の進行は、濾液の一部（例えば10～100 $\mu$ l）を採取し、GC/ISTDカリブレーション法によりFMOCピペリジン付加物およびジベンゾフルベンを分析することによりモニタリングした。反応は音波バス内で6時間後に終了した。反応終了時に、実施例1に記載の通り、反応管の列を排液し、気体充填した。

反応管を実施例1に示す通り標準的な洗浄サイクルに付した。

尿素の形成を促進するために、適切な反応管を、内部標準物質（例えばアントラセン1.89～2.00mg/ml）を含有するDMF中の0.19～0.23Mイソシアネート（トリメチルシリルイソシアネート、ブチルイソシアネート、アリルイソシアネート、トリフルオロオートリルイソシアネート、および4-メトキシフェニルイソシアネート）の溶液3mlの入った反応ウエル内で浸漬した。装置を実施例1に記載した通り密閉し、6時間音波バス内で振盪し、その間、マニホールド内を陽圧窒素気流で満たした。反応の進行は、濾液の一部（10～100 $\mu$ l）を採取し、適切なアミンまたはアルコールで誘導体化し、GC/ISTDカリブレーション法で分析す



ることによりモニターした。反応終了時に、反応管の列を実施例1に示す通り排液し気体充填した。

反応管を実施例1に示す通り標準的な洗浄サイクルに付した。

固体支持体からの最終生成物の分離を促進するために、反応管をホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせて、6 N塩酸3mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置をクランプで密閉し、オイルバス（105℃）内に浸漬し、マニホールド内を陽圧窒素気流で満たしながら85～100℃に加熱した（マニホールド内の冷却窒素気流はイソプロパノール/ドライアイスバス内に窒素導入管を浸漬することにより行なった）。2時間後、実施例1に記載した通り、反応管の列を冷却し、排液し、気体充填した。

生成物を単離精製するために、反応管をホルダーブロックおよびマニホールドと組み合わせてメタノール各々3mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置を10～15分間音波バス内で振盪してヒダントインを樹脂から抽出し、次に重力により排液して窒素充填した。メ

タノール抽出操作は、TLCにより濾液が有機成分の何れも含有しないようになるまで（4回）反復した。塩酸およびメタノール濾液を風袋測定したバイアル内でSpeed-Vac上で濃縮し、40種類の所望のヒダントインのうち39種類を得た。装置内で発生したヒダントインには、5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；5-（フェニルメチル）-2,4-イミダゾリジンジオン；2,4-イミダゾリジンジオン；5-（1-メチルプロピル）-2,4-イミダゾリジンジオン；5-（2-メチルプロピル）-2,4-イミダゾリジンジオン；5-（1-メチルエチル）-2,4-イミダゾリジンジオン；5-（1H-インドール-2-イルメチル）-2,4-イミダゾリジンジオン；5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-5-（フェニルメチル）-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-5-（1-メチルプロピル）-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-5-（2-メチルプロピル）-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-5-（1-メチルエチル）-2,4-イミダゾリジンジオン；3-ブチル-

5-(1H-インドール-2-イルメチル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 3-  
 ブチル-5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-メチル-3-(2-  
 プロペニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(フェニルメチル)-3-  
 (2-プロペニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 3-(2-プロペニル)-2,  
 4-イミダゾリジンジオン; 5-(1-メチルプロピル)-3-(2-プロペニ  
 ル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(2-メチルプロピル)-3-(2-  
 プロペニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(1-メチルエチル)-3-  
 (2-プロペ

ニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(1H-インドール-2-イルメチル  
 )-3-(2-プロペニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5,5-ジフェニル-  
 3-(2-プロペニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-メチル-3-[2-  
 (トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(フ  
 ェニルメチル)-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダ  
 ザゾリジンジオン; 3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダ  
 ザゾリジンジオン; 5-(1-メチルプロピル)-3-[2-(トリフルオロメチ  
 ル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-(2-メチルプロピル)-  
 3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 5-(1-メチルエチル)-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,  
 4-イミダゾリジンジオン; 5-(1H-インドール-2-イルメチル)-3-[  
 2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン; 5,5-ジ  
 フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジ  
 ンジオン; 3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジン  
 ジオン; 3-(4-メトキシフェニル)-5-(フェニルメチル)-2,4-イミ  
 ダゾリジンジオン; 3-(4-メトキシフェニル)-2,4-イミダゾリジンジ  
 オン; 3-(4-メトキシフェニル)-5-(1-メチルプロピル)-2,4-イミ  
 ダゾリジンジオン; 3-(4-メトキシフェニル)-5-(2-メチルプロピル  
 )-2,4-イミダゾリジンジオン; 3-(4-メトキシフェニル)-5-(1-  
 メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 5-1H-インドール-2-イル

メチル) - 3 - (4-メトキシフェニル) - 2,4-イミダゾリジンジオン : 3 -  
(4-メトキシフェ

ニル) - 5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオンが包含されるが、これを  
表2に示す。

### 実施例 3

#### ベンゾジアゼピンの合成

40種類のベンゾジアゼピンの合成をスキーム3および表3に要約する。

5種類の市販のBOCアミノ酸Merrifield樹脂(アラニン、グリシン、2-プロ  
モベンジルオキシカルボニル-チロシン、トリプトファンおよびバリン; 0.57~  
0.89meq/g、200~400メッシュ)を一夜室温でTFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1)を用いて  
、装置内の代わりにバルク(1~5g)で脱保護した。ジオキサンおよびジクロ  
ロメタンで洗浄した後、樹脂を真空下に乾燥し、直接使用した。

TFA塩として上記したとおり調製した各アミノ酸99~107mgを40本の反応管に投  
入した。実施例1に示す通り、装置を組み立て、ジクロロメタン3mlで膨潤させ  
、排液した。ジクロロエタン3ml中の適切な2-アミノベンゾフェノンイミン(  
3~6eq)の溶液の入った反応ウエル内に適切な反応管を浸漬した(スキーム2  
参照)。実施例1に示す通り装置を密閉し、60℃に加熱し(オイルバス温度)、  
その間、マニホールド内に陽圧冷却窒素 airflow を維持した。この場合、反応はモニ  
ターしなかったが、前に行なった評価試験に基づいて最も遅い反応(バリン樹脂  
とN-イソプロピル2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンイミン)が完了する  
のに十分に時間(24時間)反応させた。実施例1に示す通り、反応管の列を放冷  
し、排液し、気体充填した。

この実施例においては、反応管は、洗浄液が着色しなくなるまで

(2-アミノベンゾフェノンイミンまたはその加水分解から生じる相当するケト  
ンが存在しないことを示す)くり返し(12回)各反応管の最上部を通してジクロ  
ロメタン4mlずつを添加することより洗浄する。

次に反応管の列を実施例1に示す通り気体充填し、反応管を、100%TFA 3ml

の入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に示す通り装置を密閉し20時間60℃に加熱（オイルバス温度）し、その間、実施例2に示す通りマニホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持した。ここでも反応はモニターしなかったが、最も遅い反応（N-メチル2-アミノ-5-ニトロベンゾフェノンイミン）の変換が起こるのに十分であるが、トリプトファン誘導ベンゾジアゼピンの分解は最小限となるような時間反応させた。反応管の列を放冷し、次に実施例1に示す通り排液した。

次に反応管をジクロロメタン2mlずつ3回上記した通り洗浄した。

次に適切な洗浄液を合わせ、ピペットの先端は液面の上方に維持する以外は実施例1と同様にして窒素気流下に蒸発させた。Tecanロボットを用いて単純抽出操作を行なった。蒸発残留物をジクロロメタン3mlに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム3mlと混合した。有機層を回収し、水層を2回以上ジクロロメタン1.5mlで抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、上記した通り濃縮して、予定されたベンゾジアゼピンを1つの例を除いて全て生成した（表3参照）。40種類（所望は39種類）の生成物をTLC、<sup>1</sup>H-NMRおよびMSで特性化した。粗製物質の収率は4～>100%であり、NMRおよびTLCで予測される純度はほとんどの場合において60%

を越えていた。所望の生成物は、1,3-ジヒドロ-3-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-3,6-ジメチル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-メチル-5-(2-チエニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-

2-オン；7-クロロ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-7-ニトロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-メチル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-5-(2-チエニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-(4-ヒド

ロキシフェニル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-7-ニトロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(2-チエニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-7-ニトロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン；1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-1-イソプロピル-6-メチル-

2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-1-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルメチル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 1,3-ジヒドロ-3-(1-メチルエチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-(1-メチルエチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルエチル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 1,3-ジヒドロ-3-(1-メチルエチル)-7-ニトロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 1,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-メチル-3-(1-メチルエチル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-3-(1-メチルエチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-3-(1-メチルエチル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン; 1,3-ジヒドロ-3-(1-メチルエチル)-5-(2-チエニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンが包含され、これらを表3に示す。

#### 実施例 4

##### キノロンの合成

36種類のキノロンの合成をスキーム4および表4に要約する。

36本の気体分散管各々にヒドロキシメチルポリスチレン樹脂(1%交叉結合、1.0meq/g、投入)100±5mgを投入した。実施例1に示す通り、装置を組み立て、ジクロロメタン3mlで膨潤させ、排液した。

列内12反応ウエル3セットに3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-オキソ-1-プロパン酸、3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-3-オキ

ソー1-プロパン酸、または3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロピリジル)-3-オキソー3-プロパン酸のいずれかの0.2Mジクロロメタン溶液2mlを添加した。0.4Mジシクロヘキシルカルボジイミドおよび0.4M 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを含有するジクロロメタン保存溶液1mlを更に列の反応管36本全てに添加し、適切な反応管を対応する反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に示す通り密閉し、12時間音波バス中で振盪し、その間実施例2に示す通りマニホールド内を陽圧冷却窒素気流下に維持した。反応終了時に、実施例1に示す通り反応管の列を排液し、気体充填した。

次に反応管の列を実施例3に示す通りジクロロメタンを用いて(10回)洗浄した。

列の全てのウエルに、無水酢酸/トリエチルオルトホルメート(1:1 v/v)の溶液3mlを添加し、装置を実施例1に記載した通り密閉した。次に装置を3時間150℃(オイルバス温度)に加熱し、その間実施例2に示す通りマニホールド内を陽圧冷却窒素気流下に維持した。反応終了時に、実施例1に示す通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管を実施例3に示す通りジクロロメタン(10回、3ml)で洗浄した。

列内の12反応ウエルの3セットに、エチルアミンおよびt-ブトキシド、またはシクロプロピルアミンおよびt-ブトキシド、または2,4-ジフルオロアニリンおよびt-ブトキシドの、両方のt-

ブタノール中0.13溶液3mlを添加した。実施例1に示す通り装置を再度組み立て、オイルバス(60℃)に浸漬し、実施例3に示す通り12時間加熱した。反応終了時に、反応管の列を放冷し、次いで、実施例1に示す通り排液し、気体充填した。

反応管をジクロロメタン(12回、3ml)を用いて実施例3に示す通り洗浄した。

列内9反応ウエルの4セットに、ピペラジン、ピペリジン、N-メチルピペラジンまたは3-(エチルアミノメチル)ピロリジンのいずれかの0.26Mアセトニトリル溶液3mlを添加した。実施例1に示す通り装置を組み立て、実施例3に示

す通り4時間オイルバス(80℃)中で加熱した。反応終了時に反応管の列を放冷し、実施例1に示す通り排液し、気体充填した。

次に反応管をジクロロメタン(12回、3ml)で実施例3に示す通り洗浄した。

反応管を1:1ジオキサン:水中2N水酸化ナトリウム3mlの入った反応ウエル中に浸漬した。装置を実施例1に示す通り組み立て、6時間室温で放置し、エステル加水分解を行なった。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

次に反応管を実施例3に記載した通りジオキサン:水(1:1)中1N水酸化ナトリウム3×3mlを用いて洗浄した。次に濾液を合わせ、実施例3に記載した通り蒸発によりジオキサンを除去した。得られた水性の溶液を5N塩酸溶液で酸性化し、蒸発させて、36種類の予定の粗製キノリンを得た。

#### 実施例 5

##### ケト尿素の合成

8種類のケト尿素の合成をスキーム5および表5に要約する。

Merrifieldクロロメチルポリスチレン樹脂(1~3%交叉結合、投入量:0.78 meq/g、200~400メッシュ)100gを炭酸水素ナトリウム5等量を含むDMSO 500ml中150~155℃で20時間加熱し、樹脂結合ベンズアルデヒドを形成した。樹脂を濾過し、順次、過剰のDMSO、熱水、ジオキサン:水(2:1)、水、ジオキサン、アセトン、エタノール、ジクロロメタン、およびベンゼンで洗浄した。次に乾燥したアルデヒド樹脂を還流エタノール中O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(7.5等量)およびピリジン(7.8等量)と反応させ、樹脂結合オキシムを形成し、これを、支持薬としてメチルオレンジを用いながら、そしてエタノール/塩酸でpHを3.1に維持しながら、3時間室温で、塩酸で飽和させたエタノール中のナトリウムシアノボロハイドライド(10等量)で直接還元した。樹脂を順次、過剰のメタノール、熱水、ジオキサン:水(1:1)およびジクロロメタンで洗浄し、直接下記の通り使用した。

上記より得られたO-メチルヒドロキシルアミン樹脂100mgを8本の気体分散管(反応管)の各々に計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、ジ



クロロメタン3mlで膨潤させ、排液した。

Bocアミノ安息香酸のカップリングを促進するために、適切な反応管を、ジクロロメタン中0.08Mジイソプロピルエチルアミン、0.16M BOP（ベンズトリアゾール-1-イルオキシトリス-（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）および0.08M Boc-アミノ安息香酸（3-アミノ-4-クロロ安息香酸または4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸のいずれか）の溶液3

mlの入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載した通り装置を密閉し、8時間音波バス内で震盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し、気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の通り標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を飽和塩酸エーテル：ジオキサン（2：1）4mlの溶液を含有する反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、2時間音波バス内で振盪し、その間、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の通り標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を、内部標準物質（例えばアントラセン2～4mg/ml）を含有するジオキサン中の0.16Mフェニルイソシアネートまたはエチルイソシアネート3mlの溶液の入った反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、6時間音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応の進行は、実施例1に記載の通り、GS/ISTDによりモニターした。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の通り標準的な洗浄サイクルに付した。

固体支持体から生成物を分離するために、反応管を-78℃で乾燥ジクロロメタン3mlの溶液の入った反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、イソプロパノールドライアイスバ

ス内に入れ、その間マニホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持した。トルエン／

テトラヒドロフラン中1.4Mのメチルマグネシウムブロミドまたはテトラヒドロフラン (0.2ml) 中1.0Mのフェニルマグネシウムブロミドのいずれかの溶液をマニホールド最上部のガスケットを通じて適切な反応管の最上部に添加し、装置を $-78^{\circ}\text{C}$ で音波処理した (音波バスに冷却液を循環させることにより $-10^{\circ}\text{C}$ に維持した)。2時間後、10%塩酸 (0.5ml) をマニホールド最上部のガスケットを通して各反応管に入れ、装置を室温に戻した。反応終了時に反応管の列を実施例1に示す通り排液し気体充填した。

生成物を単離精製するため、反応管を実施例1に記載した通りメタノール3mlずつを用いて洗浄した。メタノール抽出操作は、TLCにより濾液が有機成分を含有しなくなるまで (1~2回) 反復した。次に適切な塩酸およびメタノール濾液を合わせ、風袋測定されたバイアル中Speed-Vac上で濃縮し、8種類の異なるケト尿素を得た。

#### 実施例 6

##### $\text{N}^2$ -置換ヒダントインの合成

8種類の $\text{N}^2$ -置換ヒダントインの合成をスキーム6および表6に要約する。

WANG樹脂の市販のFMOC保護アミノ酸 (FMOCアラニンおよびFMOCフェニルアラニン、投入量=0.37~0.60meq/g、200~400メッシュ) の各々100mgを4本の気体分散管 (反応管) の2セットに計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、DMF 3mlで膨潤させ、排液した。

FMOCアミノ酸を脱保護するため、適切な反応管を、内部標準物質 (アントラセン2-4mg/ml) を含有するDMF中25% (v/v) ピペリ

ジン4mlの溶液の入った反応ウエル内で浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら音波バス内で振盪した。反応の進行は、濾液の一部を採取し (例えば10~100 $\mu\text{l}$ )、GC/ISTDカリブレーション法によりFMOCピペリジン付加物およびジベンゾフルベンを分析することによりモニターした。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載した標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を内部標準物質（例えばアントラセン2～4 mg/ml）を含有するジオキサン中0.10～0.30Mアセトアルデヒドまたはベンズアルデヒド溶液4 mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら12時間音波バス内で振盪した。反応の進行は、実施例1に記載した通り、GC/ISTDカリブレーション法を用いてモニターした。反応終了時に反応管の列を実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載した標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を指示薬（例えばメチルオレンジ2～4 mg/ml）を含有するメタノール中0.10～0.30Mナトリウムシアノボロハイドライド溶液4 mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に記載した通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら音波バス内で振盪した。反応の進行は、濾液の色を目視により観測しながらモニターした。中性または塩基性の条件が観察された場合は、マニホールドの最上部のガスケットを通して適切な反応管に

希塩酸水溶液を注入することによりpHを調節した。pHの変動の安定化は還元反応の終了を指す。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載した標準的洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を内部標準物質（例えばアントラセン2～4 mg/ml）を含有するDMF中0.10～0.30Mトリエチルアミンイソシアネートまたはアリルイソシアネートの溶液4 mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら6時間音波バス内で振盪した。反応の進行は、濾液（10～100  $\mu$ l）を採取し、適切なアミンまたはアルコールで誘導体化し、そして実施例1に記載の通りGC/ISTDカリブレーション法により分析することによりモニターした。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

固体支持体から生成物を分離するために、反応管を6 N塩酸水溶液4 mlの入った反応ウエル内に浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、オイルバス内

に入れ、実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら2時間95~100℃に加熱した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

生成物を単離精製するために、反応管を実施例1に記載の通りメタノール4mlずつを用いて洗浄した。メタノール抽出操作は、TLCにより濾液が有機成分を含有しなくなるまで(1~2回)反復した。次に、適切な塩酸およびメタノール濾液を合わせ、風袋測定されたバイアル中Speed-Vac上で濃縮し、8種類の異なるヒダントインを

得た。

#### 実施例 7

##### (R) - 4 - ベンズアミド - 5 - オキソペンタン酸の合成

12種類のオキソペンタン酸の合成をスキーム7および表7に要約する。

$\alpha$  - 2 - トリメチルシリルエチル - N - BOC - グルタミン酸 5 g を、24時間、DMF 3 ml 中の N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド (4 等量) および HOBT (2 等量) を用いて、市販の p - ベンジルオキシアルコール樹脂 (投入量 = 1.2 meq / g, 200 ~ 400 メッシュ) に、 $\gamma$  - カルボキシ基を介して連結した。次に得られた樹脂を過剰のメタノールおよびジクロロメタンで洗浄し、直接下記の通り使用した。

上記の通り形成された樹脂 95 ~ 105 mg を 12 本の気体分散管 (反応管) の各々に計量添加した。実施例 1 に示す通り装置を組み立て、ジオキサン 3 ml で膨潤させ、排液した。

反応管を室温でジオキサン (3 ml) 中テトラブチルアンモニウムフロリド (5 等量) の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。実施例 1 に記載の通り装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら実施例 5 に記載の通り音波バス内で 8 時間室温で振盪した。反応終了時に反応管の列を実施例 1 に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を実施例 3 に記載の通りジオキサン : 水 (1 : 1)、ジオキサンおよびジクロロメタン各々 2 × 3 ml を用いて洗浄した。

反応管を $-10^{\circ}\text{C}$ でジオキサン（3ml）中のエチルクロロホルメート（3等量）およびトリエチルアミン（3等量）の溶液の入った反

応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら実施例5に記載の通り4時間室温で音波バス内で振盪した。反応終了時に、反応管の列を室温に戻し、実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を実施例3に記載の通り無水DMF  $4 \times 2\text{ml}$ を用いて洗浄した。上記の通り形成されたアシルカーボネートは分解され易い性質を有しているため、望ましくない加水分解を最小限にするために反応管は迅速に洗浄した。

適切な反応管を $-10^{\circ}\text{C}$ でジオキサン（4ml）中のn-ブチルアミン、シクロヘプチルアミン、8-アザスピロ[4.5]デカン、または、ジペンチルアミン各々4等量の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、1時間実施例1に記載の通り $-10^{\circ}\text{C}$ で、そして次に室温で3時間、音波バス内で振盪し、その間、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

ジオキサン：水（1：1）、ジオキサン：1N塩酸（1：1）、ジオキサン：水（1：1）、ジオキサン：0.1N水酸化ナトリウム（1：1）、ジオキサン：水（1：1）およびジオキサン各々 $2 \times 3\text{ml}$ を用いて実施例3に記載の通り反応管を洗浄した。

反応管を室温でDMF中20%ピペリジンの溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら実施例5に記載の通り6時間音波バス内で室温で振盪した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をDMF、ジオキサン：水（1：1）、ジオキサンおよびジ

クロロメタン各々 $2 \times 3\text{ml}$ を用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

適切な反応管を $0^{\circ}\text{C}$ でピリジン（3ml）中ベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、または3-ニトロベンゾイルクロリドの何れか2等量の溶

液の入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素气流を維持しながら実施例5に記載の通り3時間0℃で音波バス内で振盪した。反応終了時に、装置を室温まで戻し、実施例1に記載の通り、反応管を排液し気体充填した。

ジオキサン、ジオキサン：水（1：1）、およびジオキサン各々2×3mlを用いて、実施例3に記載の通り反応管を洗浄した。

固体支持体から生成物を分離するために、反応管をトリフルオロ酢酸各々3mlの入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素气流を維持しながら実施例5に記載の通り、2時間0℃で、次いで4時間室温で音波バス内で振盪した。音波バス内に6時間保持した後、装置を室温に戻し、反応管を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

塩化メチレン2×3mlを用いて実施例3に記載の通り反応管を洗浄した。次に実施例3に記載の通り、濾液を合わせ、濃縮した。粗生成物を再度溶解し、風袋測定されたバイアルに移し、再度濃縮して最終の粗生成物を得た。

## 実施例 8

40種類のジケトピペラジンの合成をスキーム8および表8に要約する。

Merrifield樹脂（投入量0.66meq/g、200～400メッシュ）95～105mgを磁気攪拌棒の入った40本の気体分散管（反応管）各々に計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立てDMF 3mlで膨潤させ、排液した。

反応管をDMF 5ml中BOC 4-ヒドロキシプロリンセシウム塩75.0mgの溶液の入ったウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置をクランプで密閉し、磁気攪拌プレート上のオイルバス内に入れ、その間実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素气流を維持し、50℃で反応させた。24時間後、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を、残留試薬と副生成物を除去するためにジクロロメタン中で処理を最後に終了した以外は実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管をジクロロメタン中0.07Mアシルハライド（ベンゾイルブロミド、アセチルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロリド、p-アニソイルクロ

リド、4-クロロベンゾイルクロリド、4-ニトロベンゾイルクロリド、ピバロイルクロリドまたはトリフルオロアセチルクロリドの何れか) および0.07M トリエチルアミンの溶液 5 ml の入った反応ウエルに浸漬した。実施例 1 に記載の通り装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら上記した通り振盪した。72 時間後、反応管の列を DMF、メタノールおよびジクロロメタンを用いて実施例 1 に記載の通り排液し、気体充填

した。

反応管をジクロロメタン中 0.08M TFA 5 ml に浸漬して N<sub>1</sub> から BOC 保護基を除去した。装置を組み立て、上記した通り、反応液を攪拌した。72 時間後、反応管を排液し、実施例 1 に記載の通り、DMF、メタノール、ジクロロメタン中 1.0M TFA およびジクロロメタンで洗浄した。

ジクロロメタン中 0.07M BOC アミノ酸、0.07M ジイソプロピルカルボジイミド および 0.07M TFA の溶液 5 ml を室温で 3 時間攪拌した。適切な反応管を上記反応ウエル内に浸漬し、実施例 1 に記載の通り装置を組み立てた。5 種類の BOC アミノ酸、即ち、BOC-グリシン、BOC-アラニン、BOC-バリン、BOC-フェニルアラニンおよび BOC-ジフェニルグリシンを用いた。72 時間後、反応管の列を実施例 1 に記載の通り排液し、気体充填した。

反応管の列を、ジクロロメタンを最後に用いたほかは実施例 1 に記載の通り標準的な洗浄サイクルに付した。

最終生成物を環化し、アミノ酸の BOC (t-ブチルオキシカルボニル) 基の除去により樹脂からの分離を行なった。反応管をジクロロメタン中飽和塩酸溶液 5 ml の入った反応ウエルに浸漬した。実施例 1 に記載の通り装置を組み立て、反応液を室温で上記した通り攪拌した。24 時間後、反応管の列を実施例 1 に記載の通り排液し気体充填した。反応ウエルの内容物を実施例 3 に記載の通り窒素気流を用いて濃縮乾固した。

ジクロロメタン中 1.0M トリエチルアミン溶液 5 ml を反応ウエル各々に非添加し、次に反応管をこれらのウエル内に浸漬した。実施例 1 に記載の通り装置を組み立て、反応液を上記した通り攪拌した。

24時間後、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し基体充填した。

反応ウエルの内容物を実施例3に記載の通り窒素気流を用いて濃縮乾固した。これらの粗生成物を、必要な液体を供給し水層を除去するためにTecanロボットを用いてジクロロメタンと重炭酸ナトリウム飽和溶液との間に分配した。塩基性の水性洗浄を反復し、残留したジクロロメタン層を、上記した真空SPE装置を用いて標準SPEカートリッジ内の硫酸マグネシウム床に試料を通すことにより乾燥させ、粗製のジケトピペラジンを得た。

#### 実施例 9

テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-5-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-2H-ピラン-2-オンの合成

3種類の2H-ピラノンの合成をスキーム9および表9に要約する。

3本の分散管各々に、100±5mgのヒドロキシメチルポリスチレン樹脂(1%交叉結合、1.0meq/g投入)を入れ、ホルダーブロック内に入れた。実施例1に記載の通り装置を組み立て、アセトニトリル3mlで膨潤させ、排液した。

適切な反応管をアセトニトリル中0.2M無水酢酸、無水プロパン酸または無水2-フェニル酢酸の溶液の何れか2ml)およびジクロロメタン中0.4Mトリエチルアミン溶液1.0mlの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、12時間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら音波バス内で振盪した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

ジクロロメタン10×4mlを用いて実施例3に記載の通り反応管を

洗浄した。

反応管をTHF中0.2Mリチウムジイソプロピルアミドの溶液3mlの入った反応ウエル内に浸漬し、実施例1に記載の通り装置を密閉し、実施例5に記載の通り室温で音波バス内で振盪し、その間、4時間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。

1.0M 5-[2-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-4-カルボキシアミドフェニル-5-イソプロピル-1-ピロリル]-3-オキソ-1-ペン



タン酸メチルエステル（反応ウエル# 1 および# 2）または1.0M 5-[2,3,4-トリフェニル-5-メチル-1-ピロロリル]-3-オキソ-1-ペンタン酸メチルエステル（反応ウエル# 3）の何れかの溶液（THF中）1 mlをマニホールドの最上部のガスケットを通して適切な反応管の最上部に添加し、実施例5に記載の通り12時間室温で音波処理した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジクロロメタン10×4 mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

ジエチルメトキシボランの0.26M THF溶液2.0mlの入った反応ウエル内に反応管を浸漬し、実施例1に記載の通り装置を密閉した。ナトリウムボロハイドライドの1.0M THF溶液1.0mlを、マニホールドの最上部のガスケットを通して適切な反応管の最上部に添加し、実施例5に記載の通り4時間室温で装置を音波処理した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジクロロメタン10×4 mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

ジオキサン：水（1：1）中3%過酸化水素3.0mlの入った反応ウ

エルに反応管を浸漬し、実施例1に記載の通り装置を組み立て、そして実施例5に記載の通り6時間室温で音波処理し、ホウ素の酸化を行なった。反応終了時に反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン：水（1：1）10×3 mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

反応管をジオキサン：水（1：1）中0.1ml塩酸（3ml）の入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、実施例5に記載の通り6時間室温で音波処理し、加水分解／閉環を行った。反応終了時に反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン：水（1：1）3×3 mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。次に実施例3に記載の通り適切な濾液を合わせて濃縮し、3種類の個々の予定されたラクトン生成物を得た。

実施例 10

N-アリールピペラジンの合成

12種類のN-アリアルピペラジンの合成をスキーム10および表10に要約する。

ヒドロキシメチルポリスチレン（2%交叉結合、1.2meq/g投入）樹脂100mgを12本の気体分散管（反応管）に計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、DMF 3mlで膨潤させ、排液した。

酸の結合を促進するため、適切な反応管を室温でDMF（3ml）中の0.09M 4-クロロ酪酸または3-クロロプロピオン酸；および0.09M N,N'-ジイソプロピルカルボジイミドおよび0.09M 4,4-ジメチルアミノピリジンの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1

に記載の通り装置を密閉し、2時間音波バス内で振盪し、その間、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を、DMF中0.09Mピペラジン、フェニルピペラジンまたは1-(2-ピリジル)ピペラジン；0.18M炭酸カリウム；および0.18Mヨウ化カリウムのいずれか3mlの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、オイルバス内に入れ、実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら95~100℃に加熱した。6時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を0℃でトルエン-20%1,2-ジメトキシエタン3mlの入った反応ウエル内に浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、実施例5に記載の通り0℃で音波バス内で振盪し、その間陽圧アルゴン気流を維持した。

エノレートを形成するために、0.15Mトリチルリチウムの（THF中）溶液0.5mlをマニホールド最上部のガスケットを通して適切な反応管の最上部に添加し、実施例5に記載の通り15分間0℃で音波処理した。

15分後、THF中0.28Mの酸クロリド（ニコチノイルクロリドまたはナフトイルクロリドの何れか）0.5mlをマニホールド最上部のガスケットを通して適切な反応管の最上部に添加し、実施例5に記載の通り1時間室温で音波処理した。反応

終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

固体支持体から生成物を分離するために、TFA中乾燥HBrの溶液3mlの入った反応ウエルに反応管を浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、マニホールド内に陽圧窒素气流を維持しながら音波バス内で振盪した。1時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

生成物を単離精製するために、反応管をメタノール3mlずつを用いながら実施例1に記載の通り洗浄した。メタノール抽出操作は、TLCで測定して濾液が有機成分を含有しなくなるまで(1~2回)反復した。次に適切な塩酸およびメタノール濾液を合わせ、風袋測定

されたバイアル内でSpeed-Vac®上で濃縮し、12種類の異なる生成

物を得た。

後分離反応の1つの例においては、単離した化合物の各々の量の半分に対し、変更を加えたWolff-Kishner還元を行なった。化合物をジエチレングリコール中0.09M水酸化カリウムおよび0.09Mヒドラジン水和物3mlの入った適切な反応ウエルに入れた。反応管に硫酸ナトリウム0.5gを(水を吸収させるために)入れ、反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、オイルバス中に入れ、実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素气流を維持しながら80℃に加熱した。12時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。水:ジクロロメタン(1:1)4mlを添加することにより各生成物を単離した。各有機層を分離し、乾燥し、実施例8に記載の通り濃縮して更に12種類の所望の生成物を得た。

#### 実施例 11

#### ベンズイソチアゾロンの合成

9種類のベンズイソチアゾロンの合成をスキーム11および表11に要約する。

Werrified樹脂(投入量=0.66meq/g、200~400メッシュ)95~105mgを9本

の気体分散管（反応管）各々に計量充填した。実施例1に記載する通り装置を組み立て、ジオキサン3mlで膨潤させ、排液した。

適切な反応管を、ジオキサン中0.2Mチオサリチル酸、5-クロロチオサリチル酸、または2-メルカプトニコチン酸のいずれか；および、0.4Mトリエチルアミンの溶液5mlおよび磁気攪拌棒の入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置をクランプで密閉し、磁気攪拌プレート上に置き、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。96時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を、水、1N塩酸、1N塩酸：ジオキサン（1：1）最後にジオキサン各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄して、残留する試薬および副生成物を除去した。

反応管をジオキサン中0.20Mカルボニルイミダゾール5mlの入った反応ウエルに浸漬した。装置を上記した通り組み立てて振盪した。

5時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をDMF次いでジオキサン各々4×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

適切な反応管をジオキサン中0.20M 4-メトキシアニリン、シクロヘキシルアミンまたはベンジルアミンのいずれか5mlの入った

反応ウエルに浸漬した。冷却窒素気流を維持しながら装置を実施例1に記載の通り組み立てた。装置を磁気攪拌プレート上のオイルバス内に入れ、反応液を上記した通り還流下に加熱し攪拌した。24時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をDMF、メタノール、ジクロロメタン次いでジオキサン各々4×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

反応管をジオキサン：水（8：1）中0.13M NaBrO<sub>3</sub>の溶液5mlの入った反応ウエルに浸漬した。窒素気流を維持しながら実施例1に記載の通り装置を組み立てた。装置を磁気攪拌プレート上に置き、上記した通り室温で攪拌した。1時間

後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン、水、ジオキサン/水（1：1）、メタノール次いでジクロロメタン各々4×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

最終生成物の環化およびこれによる樹脂からの分離は、Wright等がTetrahedron Letters 1991;33:153に記載した通り、無水トリクロロ酢酸のスルホキシドへの添加および転移反応により行なった。即ち、反応管をジクロロメタン5ml中の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。窒素気流を維持しながら実施例1に記載の通り装置を組み立てた。次に装置を0℃の冷却バス内に入れ、反応液を上記の通り攪拌した。無水トリクロロ酢酸（0.18ml）をマニホールド最上部のガスケットを通して各反応管の最上部に添加し、反応温度を7時間かけて25℃まで戻した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジクロロメタン、ジオキサン、メタノールおよびジクロロメタン各々2×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

次に実施例3に記載の通り適切な濾液を合わせて濃縮した。これらの粗製の生成物を、必要な液体を供給し水層を除去するためにTecanロボットを用いてジクロロメタンと2N水酸化ナトリウムとの間に分配した。塩基性水性洗浄を反復し、上記した真空SPE装置を用いて標準的なSPEカートリッジに入った硫酸マグネシウム床に試料を通過させることにより、残留するジクロロメタン層を乾燥し、粗製のベンズイソチアゾロンを得た。

## 実施例 12

### イソインドロン系スピロスクシンイミドの合成

9種類のスピロスクシンイミドの合成をスキーム12および表12に要約する。

0.10モルのシアノ酢酸および0.10モルのカルボニルイミダゾールの溶液をジオキサン500ml中で合わせた。5時間後、ベンジルヒドロキシポリスチレン樹脂（投入量=1.08meq/g、200～400メッシュ）10gを添加した。反応液を8時間還流し、室温まで冷却し、濾過し、DMF、メタノール、ジオキサンそして最後にジクロロメタンで洗浄した。生成物樹脂であるベンジルシアノアセテートポリスチレン樹脂を直接次の段階で使用した。

上記した通り調製した樹脂（投入量1.08meq/g、200～400メッシュ）105mg中95mgを9本の気体分散管（反応管）各々に計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、DMF 3mlで膨潤させ、排液した。

適切な反応管をジグライム中0.20M 3-イミノ-1-オキソイ

ソインドリン、6-クロロ-3-イミノ-1-オキソインドリンまたは6-フェニル-1-オキソイソインドリンの何れか5mlおよび磁気攪拌棒の入った反応ウエルに浸漬した。使用した3-イミノ-1-オキソイソインドリンはWrobel等のJournal of Medical Chemistry 1992:35:4613に記載の方法で調製した。実施例1に記載の通り、装置をクランプで密閉し、実施例2に記載の通り冷却窒素の陽圧気流を維持しながら、磁気攪拌プレート上のオイルバス内に入れた。反応容器を還流するまで加温し、2時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン、ジクロロメタンおよびDMF各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

適切な反応管をDMF 5ml中0.20Mアルキルハライド（ヨウ化メチル、ベンジルブロミドおよび3-ブロモベンジルブロミドの何れか）および1ミリモルの炭酸カリウムの溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り組み立て、その間実施例2に記載の通り冷却窒素の陽圧気流を維持した。次にオイルバスを上記した通り100℃に加温し、振盪した。24時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

DMF、水、メタノール、ジオキサン、ジクロロメタンおよびDMSO各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り反応管を洗浄した。

DMSO中0.20Mシアン化カリウム5mlの入った反応ウエルに反応管を浸漬した。装置を実施例1に記載の通り組み立て、上記した通り振盪した。25℃24時間の後、反応を停止し、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管をDMF、水、メタノール、水および10%塩酸水溶液各々3

×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

反応管をメタノール中飽和乾燥塩酸の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、上記した通り振盪した。25℃で3日間の後、反応を停止し、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管をメタノール、ジオキサンおよびジクロロメタン各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

次に実施例3に記載の通り適切な濾液を合わせ、濃縮した。

粗生成物を氷酢酸に溶解し、清浄な空の反応管の入ったホルダーブロックを連結した。装置を実施例1に記載の通り組み立て、上記した通り振盪した。25℃で24時間の後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をメタノール3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

次に実施例3に記載の通り適切な濾液を合わせ濃縮し、粗製のスピロ〔1H-イソインドール-1,3'-ピロリジン〕-2',3,5'-(2H)-トリオンを得た。

### 実施例 13

#### ピロカルピン類縁体の合成

4種類のピロカルピン類縁体の合成をスキーム13および表13に要約する。

Barlos等がTetrahedron Letters 1989;30:3947に報告した2-クロロトリフェニルメチル樹脂95~105mgを4本の気体分散管（反応管）各々に計量添加した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、DMF 3mlで膨潤させ、排液した。

FMOC-ヒスチジンメチルエステルを樹脂に結合させた。反応管を乾燥THF 3ml中0.2M FMOC-ヒスチジンメチルエステルおよび0.4Mピリジンの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、6時間音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

FMOC-アミノ酸を脱保護するため、反応管をDMF中25%ピペリジン3mlの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、音波バス内に入れ、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応を4時間後に停止し

た。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管乾燥THF 3 ml中0.2M無水物（無水酢酸または無水イソ酪酸の何れか）および0.4Mトリエチルアミンの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、12時間音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

装置を実施例1に記載の通り密閉し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。次に乾燥THF中リチウムアルミニウムヒドライド（LAH）（0.1M、3 ml）の溶液をマニホールド最上部のガスケットを通して各反応管の最上部に添加した。装置をオイルバス内に入れ、8時間67℃に加熱し、その間（実施例2に記載の通り）マニ

ホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持した。装置を室温まで冷却し、マニホールド最上部のガスケットを通して各反応管の最上部に水1 mlを添加し、装置を30分間室温で音波処理し、未反応のLAHを中和した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を、中和したLAH塩を除去するために塩基洗浄サイクルを追加した。他は実施例1に記載のものと同様の標準的な洗浄サイクルに付した。

環状カーバメイトをGonzalez等のTetrahedron Letters 1989;30:2145に記載の方法に従って形成した。反応管をメタノール中0.2Mジエチルカーボネートおよび0.4Mナトリウムメトキシドの入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、12時間音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

適切な反応管を、ジクロロメタン3 ml中の0.2Mヨードアルカン（1-ヨードヘキサンまたはヨードメタンの何れか）の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。



装置を実施例1に記載の通り密閉し、1時間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら音波バス内で振盪した。装置を37℃に加熱したオイルバス内に入れ、その間6時間マニホールド内に陽圧冷却窒素気流を（実施例2に記載の通り）維持した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を実施例1に記載の標準的な洗浄サイクルに付した。

生成物を単離精製するために、反応管をメタノール3mlの入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、オイルバス内に入れ、実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持しながら64℃に加熱した。反応終了時に、反応管の列を放冷し、実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を実施例1に記載の通りメタノール3mlずつで洗浄した。

メタノール抽出操作は、TLCにより測定して濾液が有機成分を含有しなくなるまで（2回）反復した。次に適切なメタノール濾液を合わせ、風袋測定されたバイアル内でSpeed-Vac上で濃縮し、4種類の異なる生成物を得た。

#### 実施例 14

3-置換1-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-ベンゾピラン

6種類のベンゾピランの合成をスキーム14および表14に要約する。

Merrifieldクロロメチルポリスチレン樹脂（2%交叉結合、投入量=1.2meq/g、200~400メッシュ）10gを16時間80℃でDMF中過剰のナトリウムエチルアセトアセテート（10等量）と反応させた。DMFおよびジオキサンで洗浄した後、粗製のベータケトエステルを加水分解し、4N塩酸：ジオキサン（1：1）で60℃で脱炭酸し、ジオキサンで洗浄後フェネチルケトン樹脂を得た。これを更に30時間90℃でトルエン中過剰のカテコールおよび触媒p-TsOHと反応させた。樹脂をトルエン、ジオキサンおよびジクロロメタンで十分洗浄し、全てのカテコールを除去した。粗製の樹脂を直接以下に用いた。

上記の通り調製したカテコールケタール樹脂95~105mgを6本の

気体分散管（反応管）の各々に計量充填した。反応管を適切なホルダーブロックに装着し、膨潤させ、実施例1に記載の通り排液した。

適切な反応管を0℃でTHF中BuLi（1等量）の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、音波バス内で振盪（実施例5に記載の通り0℃に維持）し、その間、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。1時間後、バスを室温まで加温し、更に3時間音波処理した。次にバスを再度0℃に冷却し、次に、THF（0.5ml）中のシクロヘキシルーまたはフェニルーエチレンオキシド（2等量）の何れかの溶液をマニホールド差異上部のガスケットを通して適切な反応管の最上部に添加した。バスを再度室温に加温し、2時間音波処理した。次に装置を音波バスから取り外し、THF：水（1：1）0.5mlを上記した通りマニホールド最上部のガスケットを通して各反応管の最上部に添加し、過剰のn-BuLiを中和した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列を実施例3に記載の通り、ジオキサン：飽和塩化アンモニウム（1：1）、ジオキサン：水（1：1）およびジオキサン各々3×3mlを用いて洗浄した。

適切な反応管を、0℃で、ジエチルエーテル（3ml）中プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール（4反応管）または〔（ホルミルアミノ）メチル〕アセトアルデヒドジメチルアセタール（2反応管）の何れか（2等量）およびBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>（3等量）の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、24時間室温で音波バス内で振盪し、その間、マニホールド内に陽圧窒素気流を

維持した。反応終了時に、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

反応管の列をジオキサン：水（1：1）、ジオキサン：0.1N水酸化ナトリウム水溶液（1：1）、ジオキサン：水（1：1）およびジオキサン各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

適切な4本の反応管を室温でジオキサン（4ml）中アリルアミンまたはベンジ

ルアミンの何れか（2等量）の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。別の2本の反応管（上記〔（ホルミルアミノ）メチル〕アセトアルデヒドジメチルアセタールと反応させたもの）を室温でジオキサン：メタノール：15%水酸化ナトリウム（2：2：1）5mlの入ったウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、実施例5に記載の通り60℃で音波バス内で振盪し、その間実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素气流を維持した。8時間後反応を停止し、反応管の列を放冷し、実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン、ジオキサン：水（1：1）およびジオキサン各々3×2mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

固体支持体から生成物を分離するために、反応管をジオキサン：エタノール（1：1）中5M塩酸3mlの溶液の入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、実施例5に記載の通り4時間80℃で音波バス内で振盪し、その間実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素气流を維持した。4時間後に反応を停止し、反応管の列を放冷し、次に実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をジオキサン：エタノール（1：1）3×3mlを用いて実

施例3に記載の通り洗浄した。次に実施例3に記載の通り濾液を合わせ濃縮した。粗生成物を再度溶解し、風袋測定されたバイアルに移し、再度濃縮した。最終の粗生成物には、塩酸シスー1-（アミノメチル）-3-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン；塩酸シスー1-（アミノメチル）-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン；塩酸シスー1-〔（アリルアミノ）メチル〕-3-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン；塩酸シスー1-〔（アリルアミノ）メチル〕-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン；塩酸シスー1-〔（ベンジルアミノ）メチル〕-3-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン；塩酸シスー1-〔（ベンジルアミノ）メチル〕-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピランが包含され、これらを表14に示

した。

#### 実施例 15

6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,4-d] ピリミジン-5,8-ジオン

8種類のピリミジンジオンの合成をスキーム15および表15に要約する。

Merrifieldクロロメチルポリスチレン樹脂 (2%交叉結合、投入量=0.7meq/g、200~400メッシュ) 15gを14時間80℃でDMH中過剰のセシウムアクリレート (10等量) およびヨウ化ナトリウム (0.1等量) と反応させ、所望のエステルを得た。樹脂をDMF、ジオキサン：水 (1 : 1)、ジオキサンおよびジクロロメタンで十分洗浄して過

剰の試薬を除去した。次に、粗生成物を直接下記の通り用いた。

上記の通り調製したアクリレートエステル樹脂95~105mgを8本の気体分散管 (反応管) 各々に計量充填した。反応管をホルダーブロックに装着し、膨潤させ、実施例1に記載の通り排液した。

適切な反応管を室温でDMF 3ml中シクロヘキシルアミンまたはn-ヘキシルアミン何れか (1等量) の入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密封し、(実施例5に記載の通り温度を維持しながら) 音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。24時間後、DMF 1ml中ジエチルオキサレート (1等量) および炭酸ナトリウム (1等量) の溶液をマニホールド最上部のガスケットを通して各反応管の最上部に添加した。バスを60℃に昇温し、2時間音波処理した。反応終了時に反応管の列を放冷し、次いで実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を、ジオキサン：飽和塩化アンモニウム (1 : 1)、ジオキサン：1N塩酸 (1 : 1)、ジオキサン：水 (1 : 1) およびジオキサン各々3×2mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

固体支持体から生成物を分離するために、適切な反応管を室温で酢酸 (4ml) 中5-フェニルピラゾール-3-アミンまたは5-(4-クロロフェニル) ピラゾール-3-アミン何れか (1等量) の溶液の入った反応ウエルに浸漬した。装

置を実施例1に記載の通り密閉し、実施例5に記載の通り2時間100℃で音波バス内で振盪し、その間実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を放冷し、次いで実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管を実施例3に記載の通り、ジオキサン：エタノール3×2

mlを用いて洗浄した。次に実施例3に記載の通り濾液を合わせ濃縮した。粗生成物を再度溶解し、風袋測定したバイアルに移し、再度濃縮した。

後分離反応を行なう例においては、DMF (3ml) 中炭酸カリウム (1.1等量) またはDMSO (3ml) 中1-ブロモ-5-ヘキサン (2等量) および炭酸カリウム (1.1等量) の何れかの溶液を適切な反応ウエルに添加した。清浄な空の反応管を有するホルダーブロックを加え、実施例5に記載の通り22時間40℃で音波バス内で実施例1に記載の通り装置を密閉して振盪し、その間、実施例2に記載の通りマニホールド内に陽圧冷却窒素気流を維持した。反応終了時に、反応管の列を放冷し、次に実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

粗製の反応混合物を、20mlカラムおよび5 $\mu$ lフィルターの付いたSPE装置内の対応する管に移した。各反応混合物を希釈し、水15mlと混合し、所望の生成物を沈殿させた。次に懸濁液を濾過し、水およびジエチルエーテル (各々3×2ml) で洗浄した。得られた固体をジクロロメタン (3×2ml洗液) に溶解し、フィルターに通し、清浄な管に捕集した。これらの溶液を実施例3に記載の通り濃縮した。次に粗生成物を再度溶解し、風袋測定されたバイアルに移し、再度濃縮した。最終の粗生成物には、6-シクロヘキシル-6,7-ジヒドロ-4- (フェニルメチル) -2-フェニル-4H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,4-d] ピリミジン-5,8-ジオン：6-シクロヘキシル-6,7-ジヒドロ-4- (2-オキソ-2-フェニルエチル) -2-フェニル-4H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,4-d] ピリミジン-5,8-ジオン：6-シクロヘキシル-6,7-ジヒドロ-4- (フェニルメチル) -2- (4-クロロフェニル) -4H-ピラゾ

ロ [1,5-a] ピロロ [3,4-d] ピリミジン-5,8-ジオン；6-シクロヘキシ

ル-6,7-ジヒドロ-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(4-クロロフェニル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5,8-ジオン; 6-ヘキシル-6,7-ジヒドロ-4-(フェニルメチル)-2-フェニル-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5,8-ジオン; 6-ヘキシル-6,7-ジヒドロ-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-フェニル-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5,8-ジオン; 6-ヘキシル-6,7-ジヒドロ-4-(フェニルメチル)-2-(4-クロロフェニル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5,8-ジオン; 6-ヘキシル-6,7-ジヒドロ-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(4-クロロフェニル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5,8-ジオンが包含され、これらを表15に示す。

#### 実施例 16

##### テポキサリン誘導体の合成

8種類のテポキサリン誘導体の合成をスキーム16および表16に要約する。

ベンジルヒドロキシポリスチレン樹脂(投入量=1.08meq/g、200~400メッシュ) 95~105mgを8本の気体分散管(反応管)の各々に計量充填した。実施例1に記載の通り装置を組み立て、DMF 3mlで膨潤させ、排液した。

ジクロロメタン中0.20M 6-フェニル-4,6-ジオキソヘキサン酸、または6-(4-クロロフェニル)-4,6-ジオキソヘキサン酸の何れかおよび0.20M カルボニルジイミダゾールの溶液(5ml)を室

温で6時間攪拌した。使用した2種類の6-アリール-4,6-ジオキソヘキサン酸はMurray等がJournal of Organic Chemistry 1990;55:3424に記載した方法により調製した。

適切な反応管を上記した反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通り密閉し、マニホールド内に陽圧窒素気流を維持しながら音波バス内で振盪した。12時間後、反応を停止し、反応管の列を実施例1に記載の通り排液し気体充填した。

反応管をDMF、メタノール、ジオキサン、ジクロロメタンおよびメタノール各

々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

適切な反応管をメタノール中0.2M 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩または4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩何れか5mlの溶液の入った反応ウエルに浸漬した。実施例1に記載の通り装置を密閉し、音波バス内で振盪し、その間マニホールド内に陽圧窒素気流を維持した。12時間後、反応を停止し、実施例1に記載の通り反応管の列を排液し気体充填した。

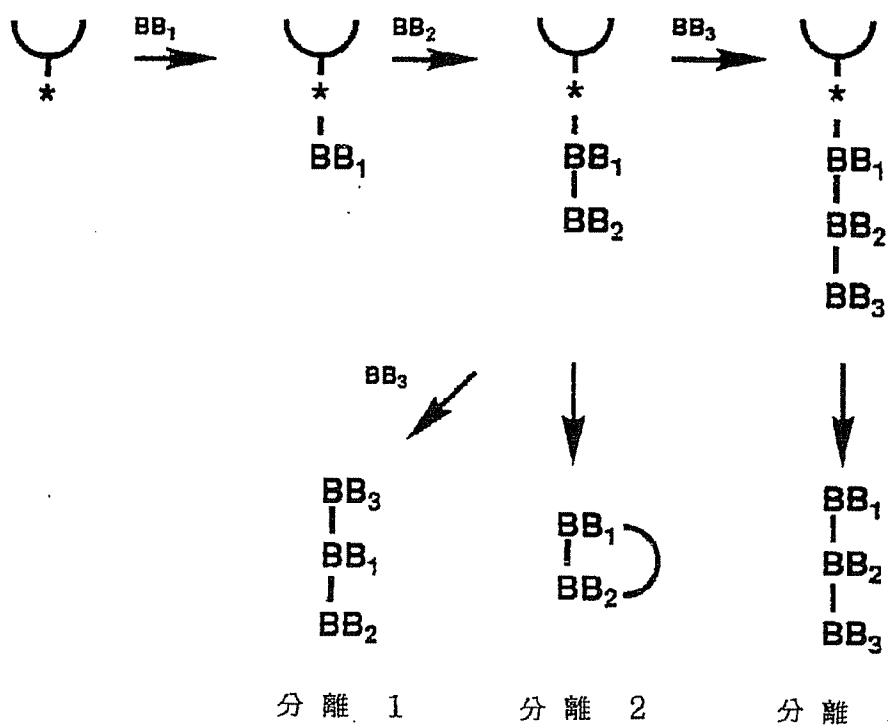
反応管をDMF、メタノール、ジオキサンおよびジクロロメタン各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

分離は樹脂エステル結合のアミノリシスにより行なった。即ち、適切な反応管を攪拌棒とともにジクロロメタン中0.20Mメチルヒドロキシルアミン塩酸塩またはベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩の何れかおよび0.2Mトリエチルアミンの溶液5mlの入った反応ウエルに浸漬した。装置を実施例1に記載の通りクランプで密閉し、磁気攪拌プレート上のオイルバス内に入れ、その間、実施例2に記載した通り冷却窒素の陽圧気流を維持した。反応容器を上記した通り加温して還流し、攪拌した。24時間後反応を停止し、反応管の列を

実施例1に記載した通り排液し気体充填した。

反応管をメタノール、ジオキサンおよびジクロロメタン各々3×3mlを用いて実施例3に記載の通り洗浄した。

次に実施例3に記載の通り適切な濾液を合わせて濃縮した。これらの粗生成物を、必要な液体を供給し水性層を除去するためにTecanのロボットを用いてジクロロメタンと1M塩酸との間に分配した。酸性の水性洗浄を反復し、残留するジクロロメタン層を、上記した真空SPE装置を用いながら標準的なSPEカートリッジ内に入った硫酸マグネシウム床に試料を通すことにより乾燥し、テポキサリンおよび予測されたテポキサリン誘導体を得た。



BB<sup>N</sup> は連続結合を可能にする2官能性のビルディングブロックを示す。曲線構造は固体支持体を表し、アスタリスクは固体支持体に製造中の分子を共有結合させることのできる官能基である。

3通りの考えられる分離様式を示す。分離1は最終分子を分離するために固体支持体の結合を攻撃する第3のビルディングブロックを示す。これにより、支持体への結合の前の部位で構造的変化を得ることができる。分離2は環化された生成物として最終分子を分離するために固体支持体の結合を攻撃する遠位の官能基を示す。分離3は不変の試薬による分離を示す。これにより、支持体への結合の前の部位で一定の官能基が得られる。



$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{R} \\
 | \\
 \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{樹脂}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{TFA または ピペリジン}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{樹脂}
 \end{array}$$

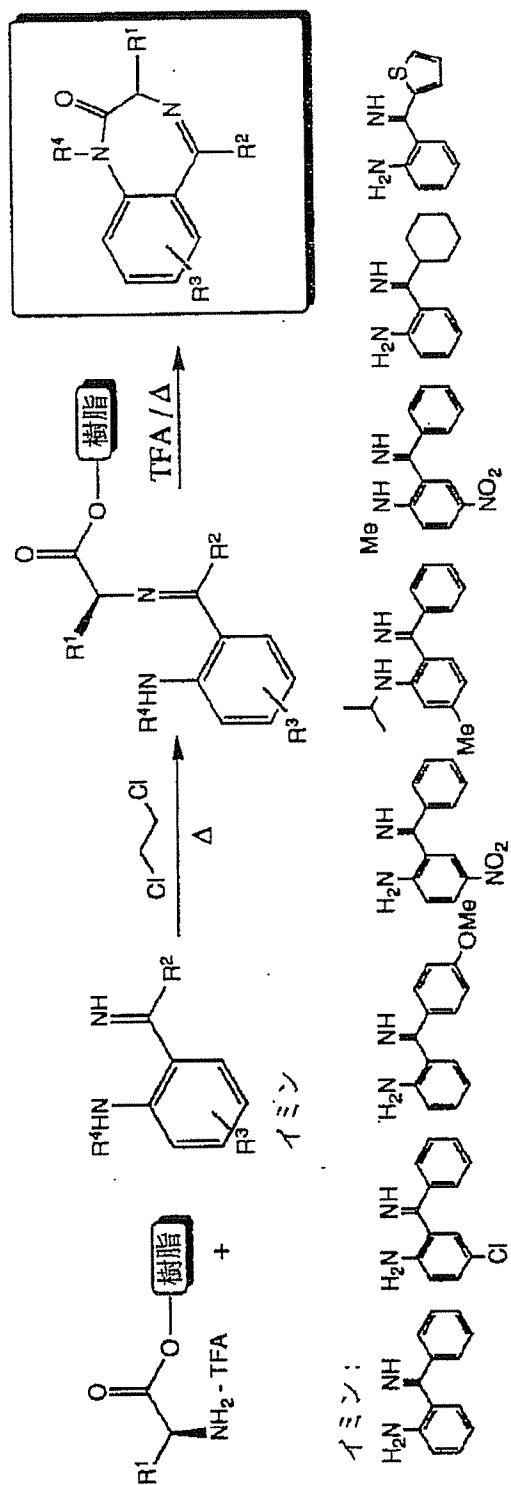
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^3 \text{NCO} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{R}^3 \\ | \quad \quad \quad || \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{樹脂} \end{array} \xrightarrow{\text{aq. HCl} / \Delta} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{R}^1 \\ || \quad \quad \quad || \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{R}^2 \text{---} \text{C} \end{array}$$

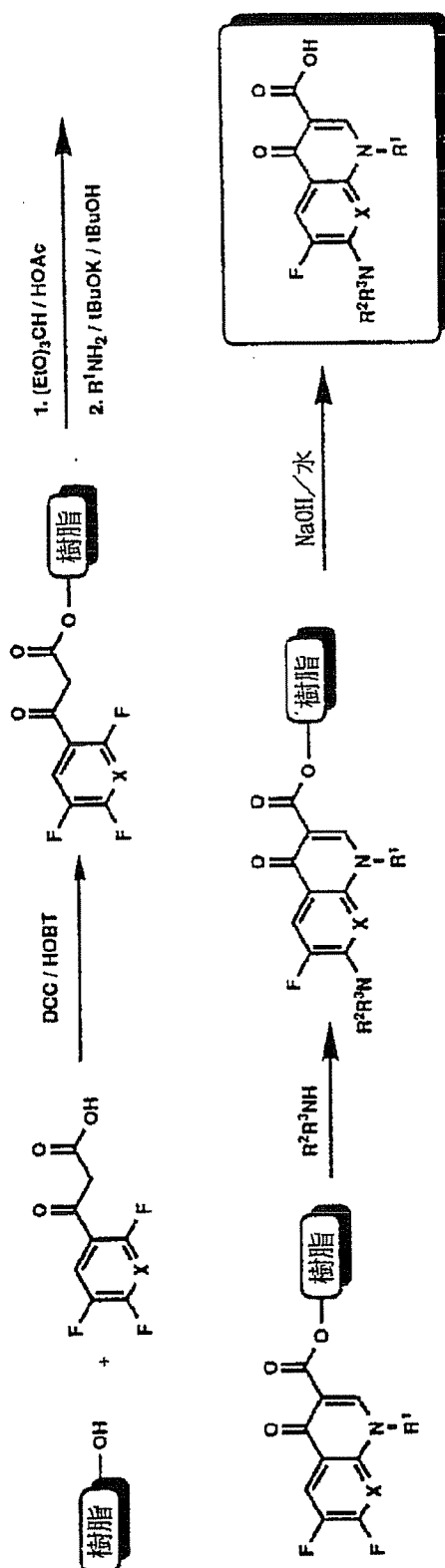
$$\text{R} = \text{FMOC または BOC}$$

R=FmocまたはBOC

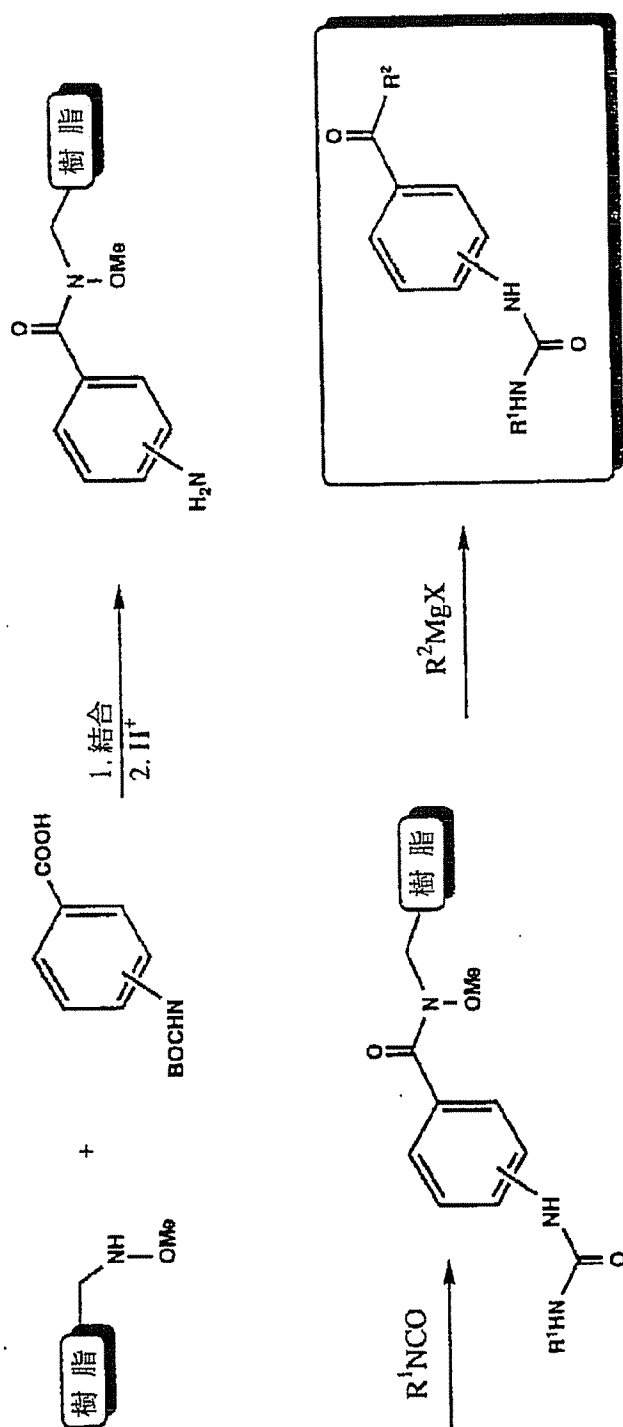
(74)

スキーム 3

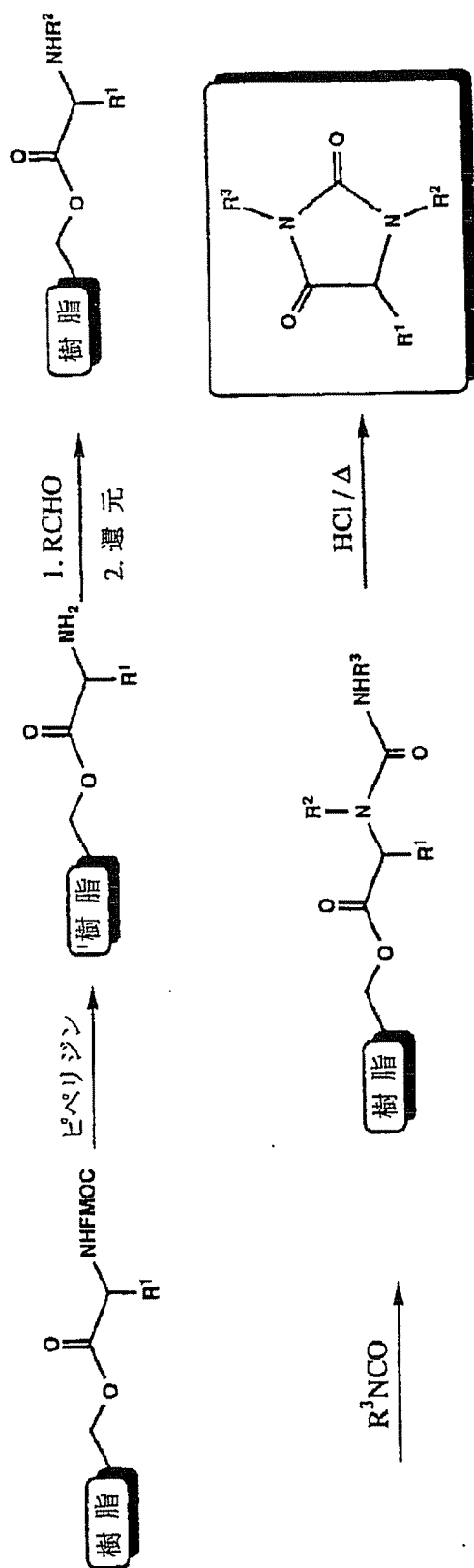




## スキーム 5

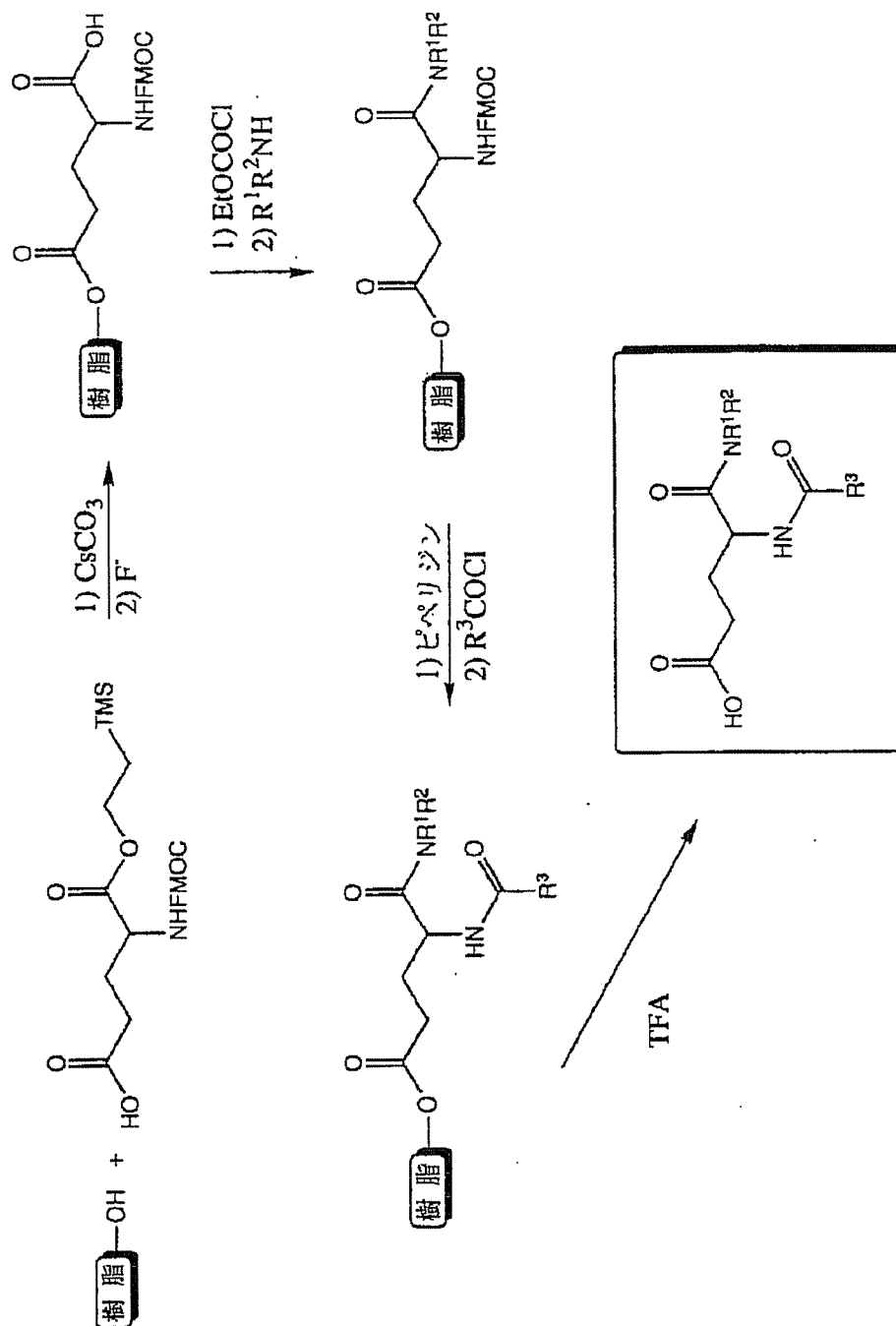


スキーム 6

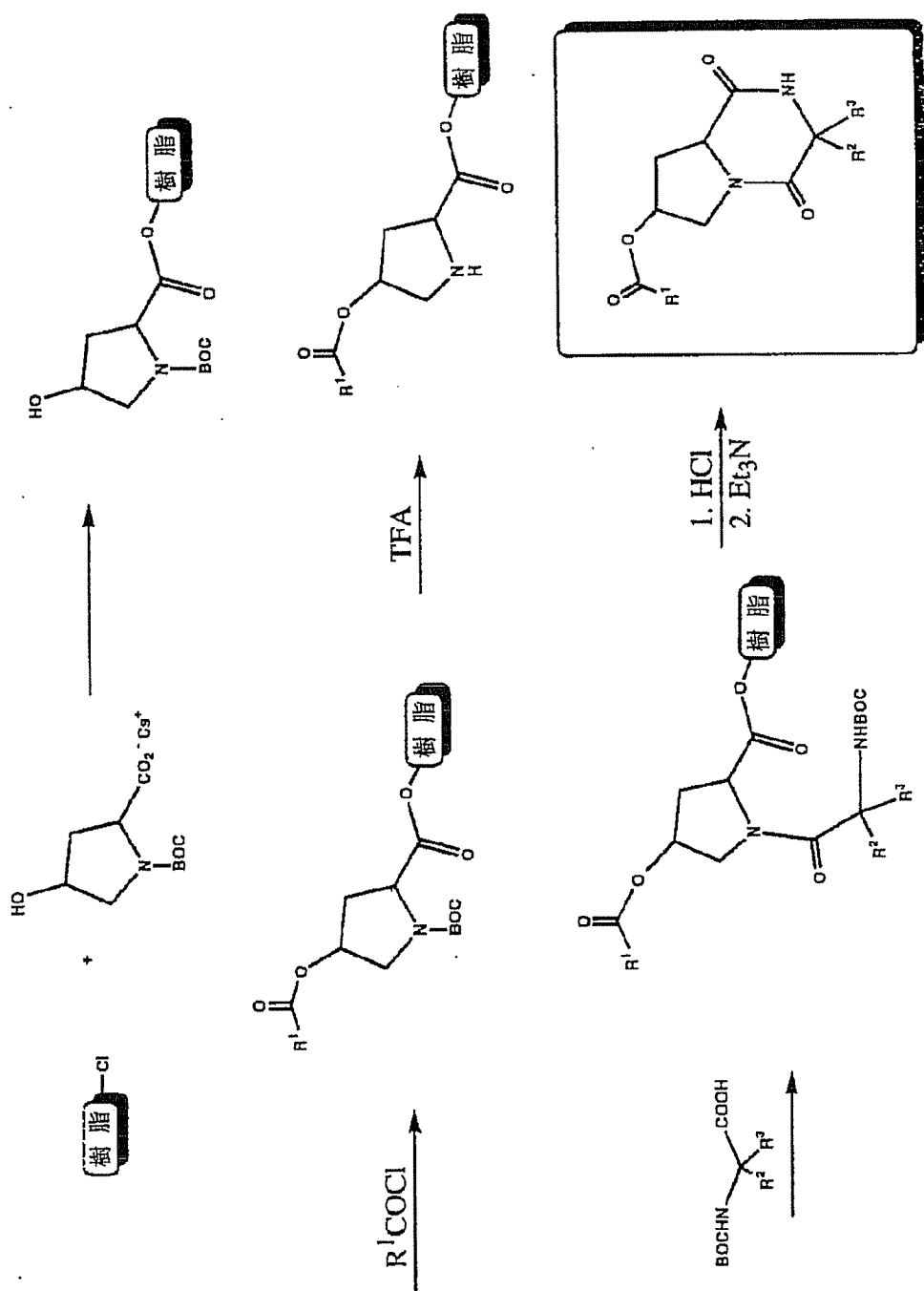


(78)

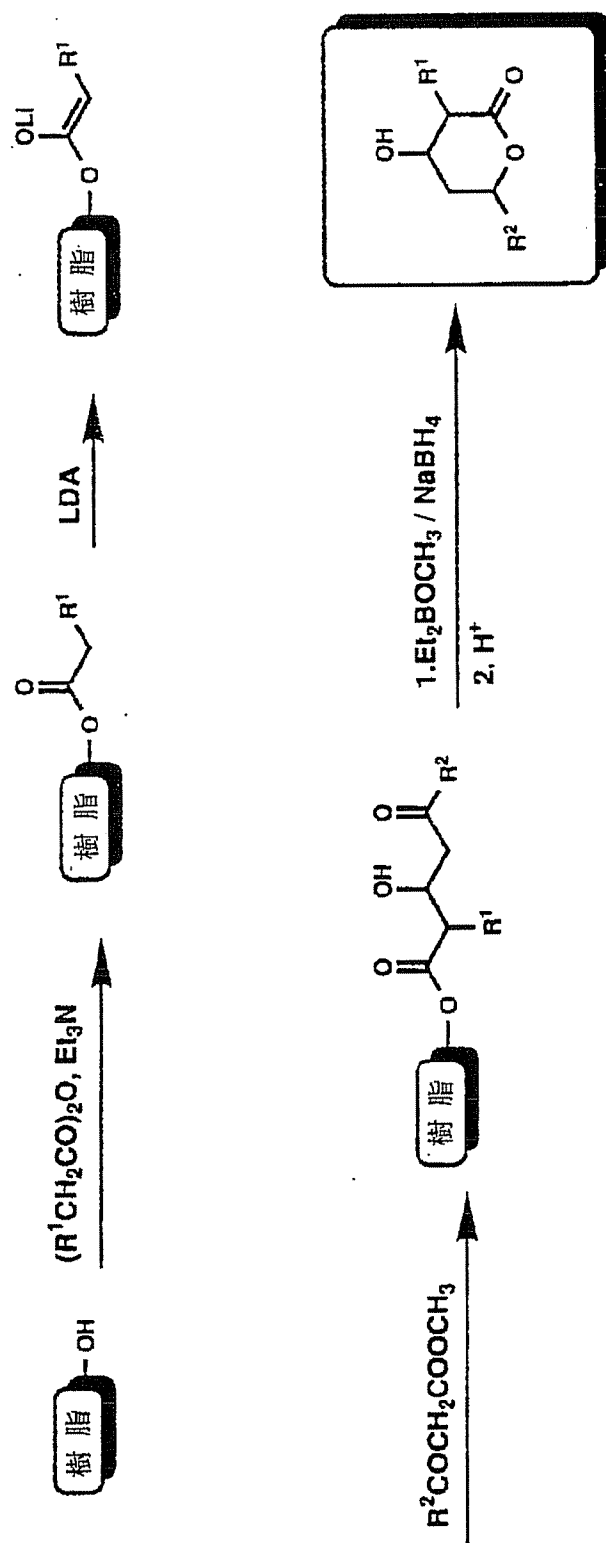
スキーム 7



スキーム 8

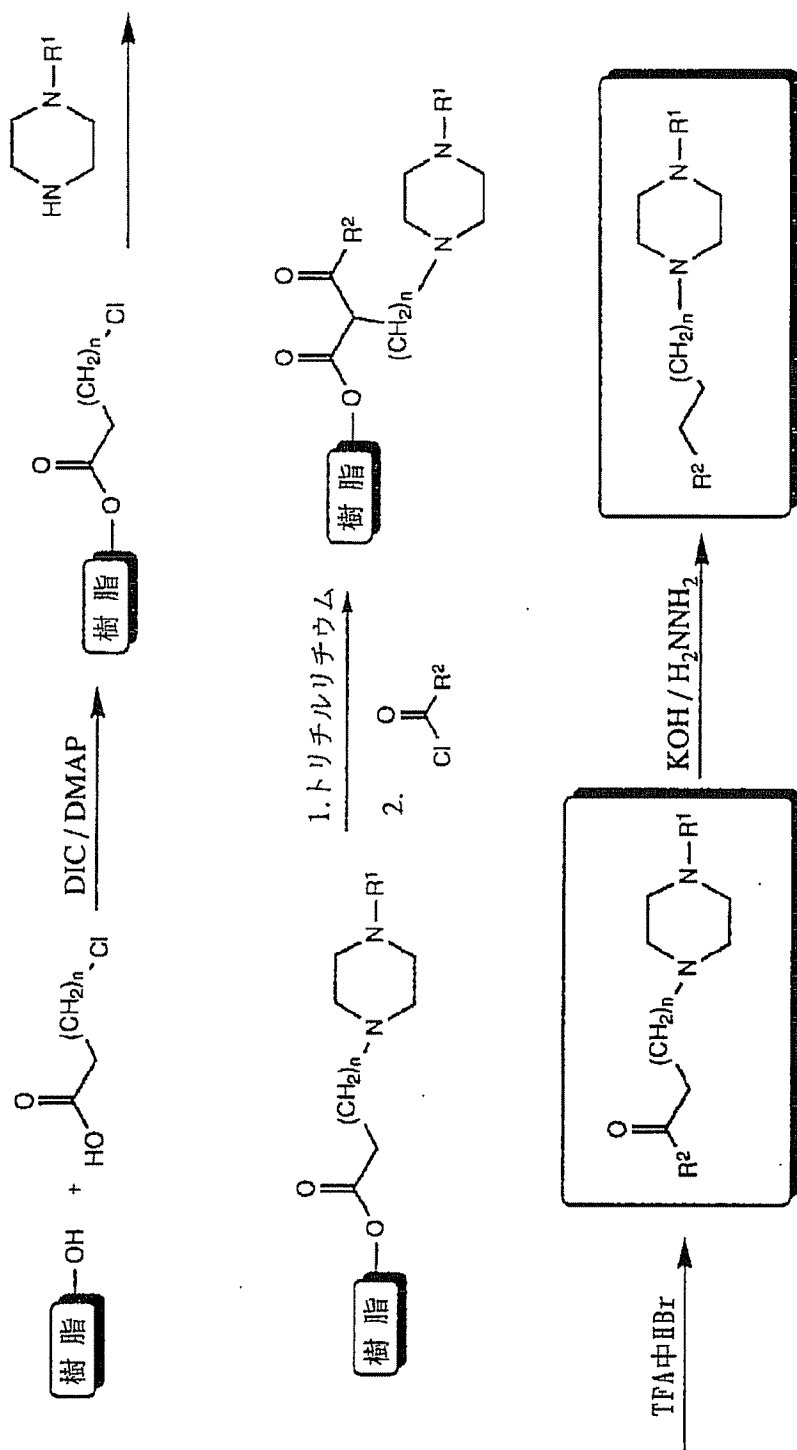


スキーム 9

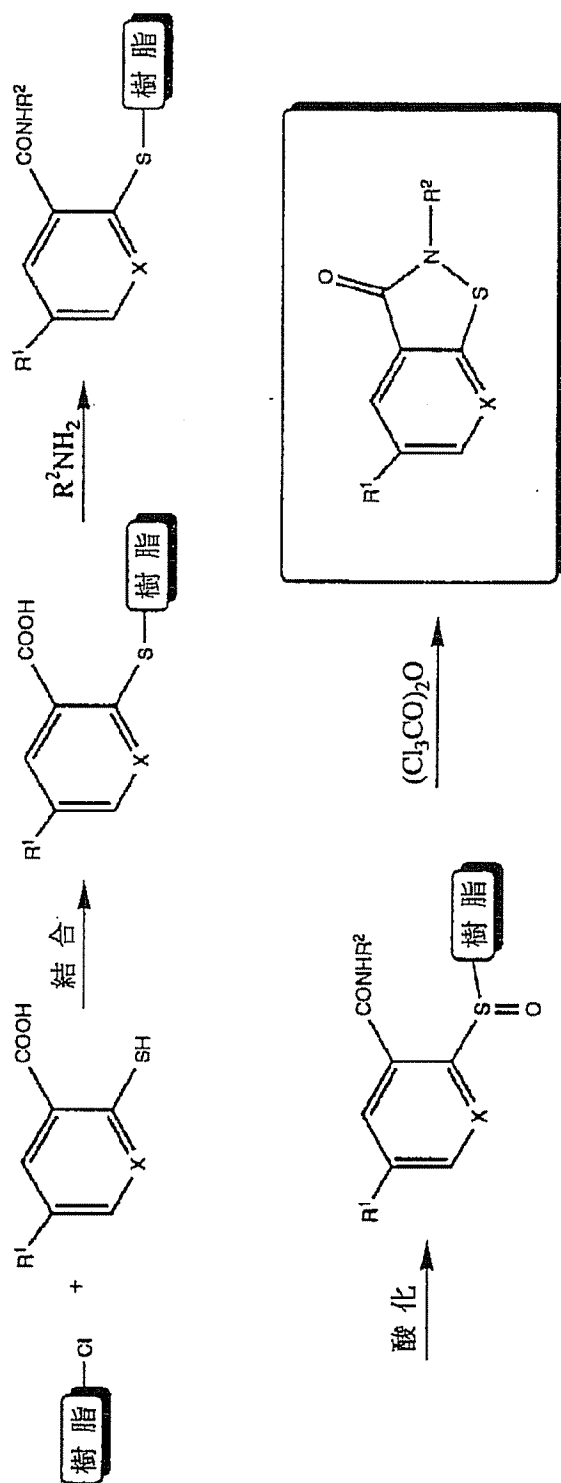




## スキーム 10



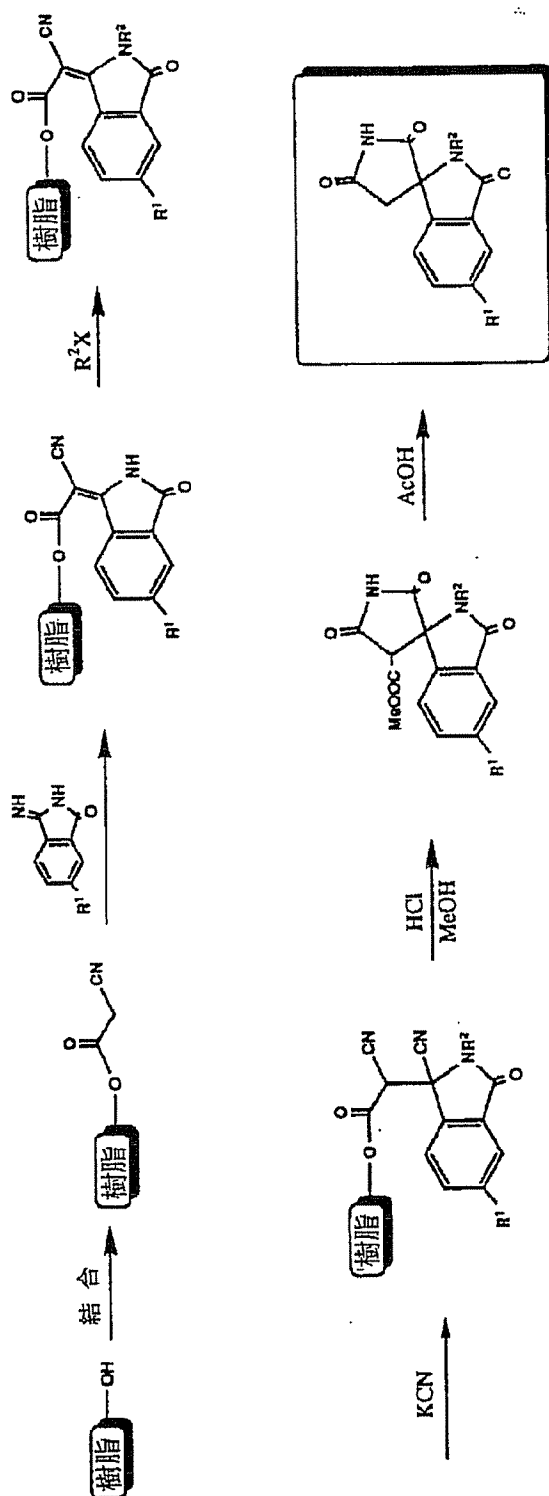
スキーム 11



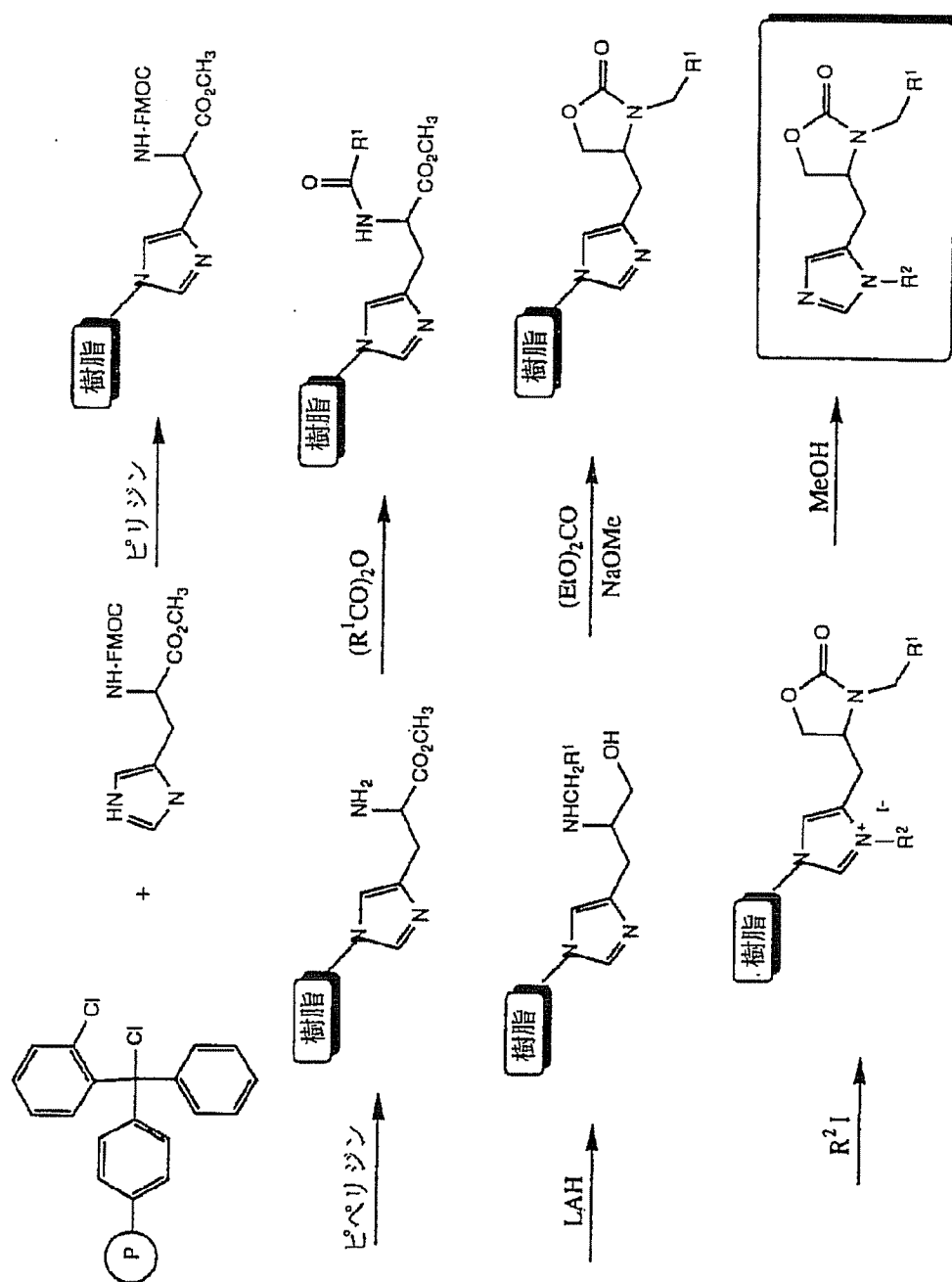
(82)

特表平8-502482

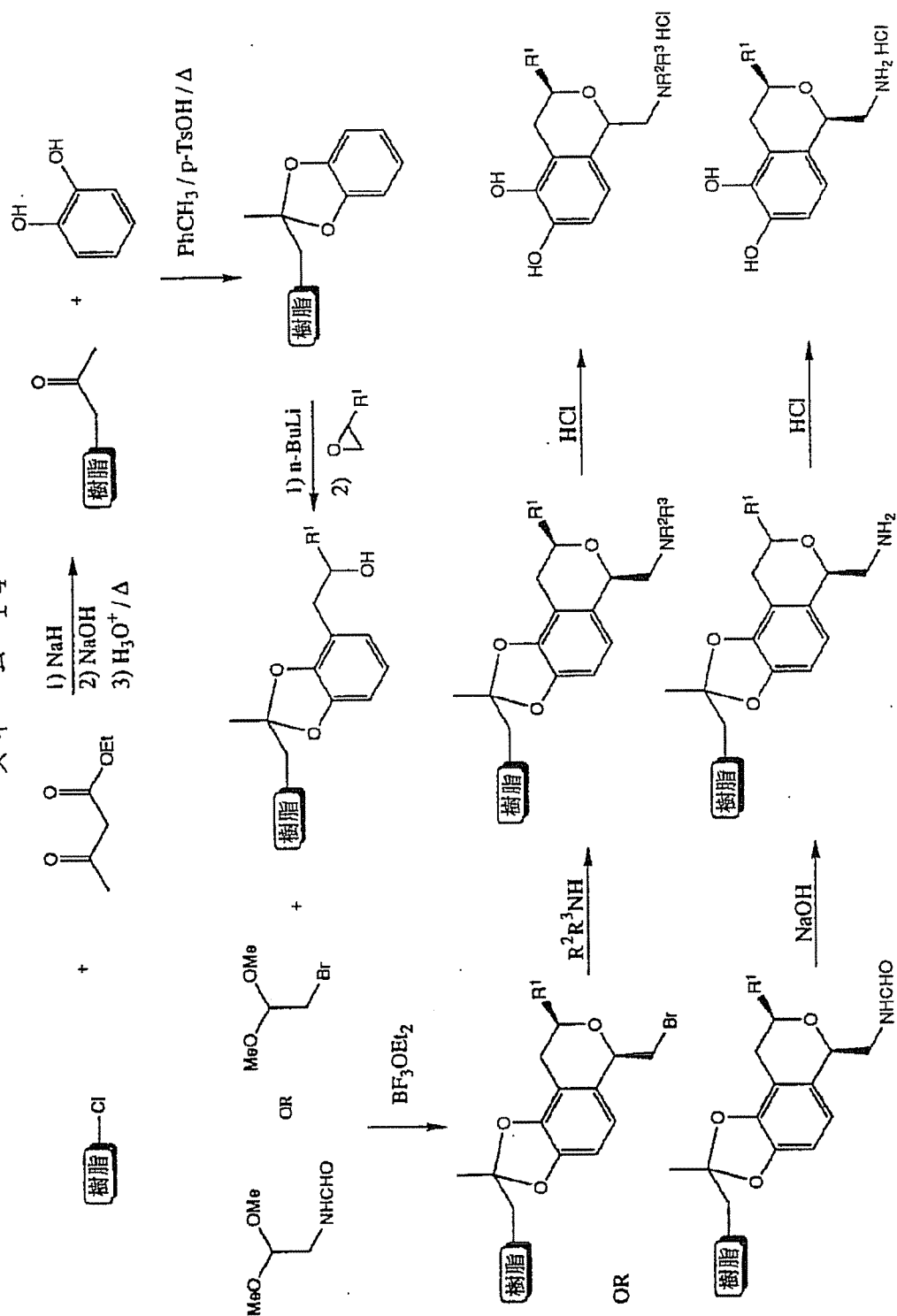
## スキーム 12

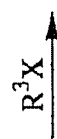
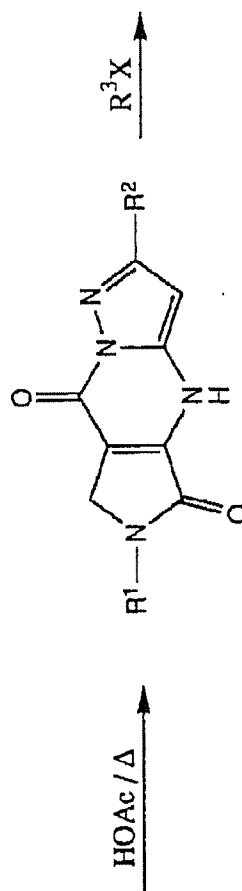
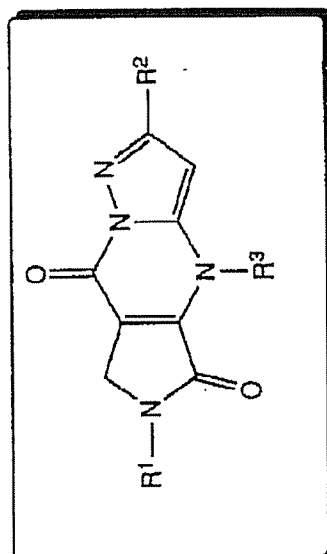
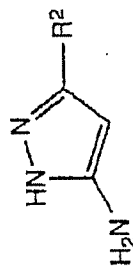
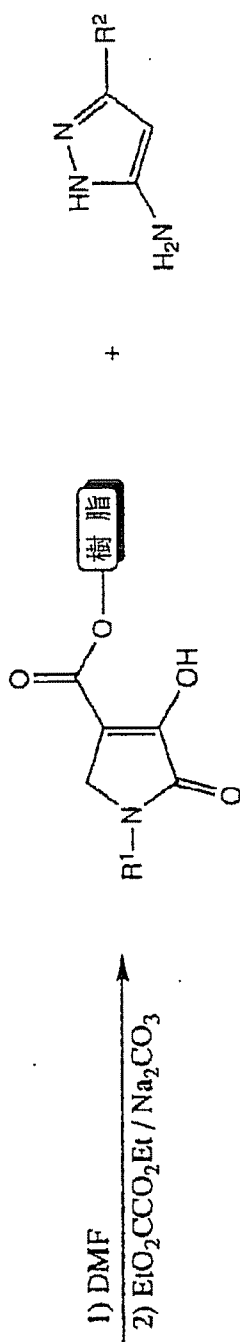
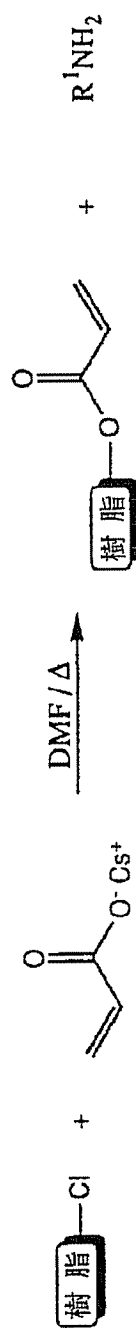


## スキーム 13



スキーム 14





## スキーム 16

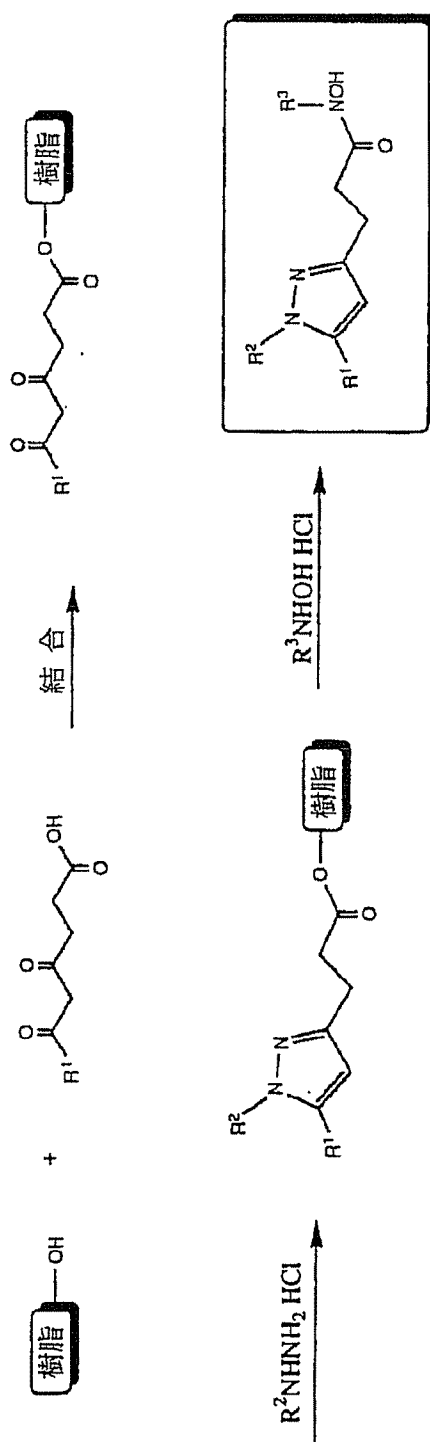


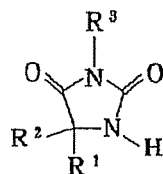
表1 ジペプチド

ジペプチド	分子式	M. W. g / mol	収率 (%)*
AlaPhe	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	350.29	40
AlaGly	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	260.17	41
AlaIle	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	316.28	85
AlaLeu	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	316.28	57
AlaAla	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	274.19	45
AlaPro	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	300.23	28
AlaVal	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	302.25	77
AlaTrp	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	389.33	37
IlePhe	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	392.37	35
IleGly	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	302.25	26
IleIle	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	358.36	85
IleLeu	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	358.36	30
IleAla	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	316.28	38
IlePro	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	342.31	29
IleVal	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	344.33	62
IleTrp	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·TFA	431.41	32

\* 収率は市販入手の官能基を有する樹脂の標示された投入量  
(0.37~0.60mmeq/gm) に基づく



表2 ヒダントイン

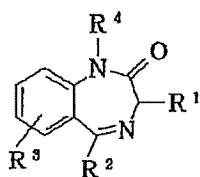


番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	収量 mg	収率%
1	H	メチル	H	4.1	67%
2	H	ベンジル	H	2.5	38%
3	H	H	H	3.3	65%
4	H	s-ブチル	H	3.1	42%
5	H	i-ブチル	H	4.9	61%
6	H	i-プロピル	H	4.9	58%
7	H	2-メチルインドール	H	5.0	35%
8	フェニル	フェニル	H	1.4	5%
9	H	メチル	ブチル	1.6	17%
10	H	ベンジル	ブチル	3.9	47%
11	H	H	ブチル	1.0	13%
12	H	s-ブチル	ブチル	5.3	48%
13	H	i-ブチル	ブチル	0.7	7%
14	H	i-プロピル	ブチル	0.9	8%
15	H	2-メチルインドール	ブチル	0.9	5%
16	フェニル	フェニル	ブチル	1.6	5%
17	H	メチル	アリル	0.3	4%
18	H	ベンジル	アリル	2.4	29%
19	H	H	アリル	3.7	48%
20	H	s-ブチル	アリル	3.6	36%
21	H	i-ブチル	アリル	5.0	54%
22	H	i-プロピル	アリル	1.6	14%
23	H	2-メチルインドール	アリル	1.9	11%
24	フェニル	フェニル	アリル	2.1	7%

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	収量 mg	収率%
25	H	メチル	2-トリフルオロトリル	2.6	23%
26	H	ベンジル	2-トリフルオロトリル	2.2	23%
27	H	H	2-トリフルオロトリル	2.9	28%
28	H	s-ブチル	2-トリフルオロトリル	5.7	46%
29	H	i-ブチル	2-トリフルオロトリル	4.7	37%
30	H	i-プロピル	2-トリフルオロトリル	4.9	33%
31	H	2-メチルインドール	2-トリフルオロトリル	3.0	15%
32	フェニル	フェニル	2-トリフルオロトリル	0.0	0%
33	H	メチル	4-メトキシフェニル	3.1	22%
34	H	ベンジル	4-メトキシフェニル	3.5	32%
35	H	H	4-メトキシフェニル	5.6	46%
36	H	s-ブチル	4-メトキシフェニル	11.5	81%
37	H	i-ブチル	4-メトキシフェニル	3.2	21%
38	H	i-プロピル	4-メトキシフェニル	4.1	24%
39	H	2-メチルインドール	4-メトキシフェニル	4.9	22%
40	フェニル	フェニル	4-メトキシフェニル	3.0	7%

収率は市販入手の官能基を有する樹脂の報告された投入量  
(0.34~1.04meq/g)に基づく

表3 ベンゾジアゼピン



番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	収量 mg	収率%	IC-50 nM
1	メチル	フェニル	H	H	10.0	66%	5795
2	メチル	フェニル	5-クロロ	H	13.0	72%	89
3	メチル	4-メトキシ フェニル	H	H	14.0	81%	>1mM
4	メチル	フェニル	5-ニトロ	H	16.0	87%	482
5	メチル	フェニル	4-メチル	イソプロピル	7.0	37%	>1mM
6	メチル	フェニル	5-ニトロ	メチル	6.0	31%	1000
7	メチル	シクロ ヘキシル	H	H	7.0	43%	>1mM
8	メチル	チエニル	H	H	15.0	96%	5902
9	H	フェニル	H	H	24.0	109%	515
10	H	フェニル	5-クロロ	H	13.0	54%	32
11	H	4-メトキシ フェニル	H	H	12.0	50%	28255
12	H	フェニル	5-ニトロ	H	10.0	37%	16
13	H	フェニル	4-メチル	イソプロピル	<1	<5%	18581
14	H	フェニル	5-ニトロ	メチル	15.0	56%	64
15	H	シクロ ヘキシル	H	H	4.0	18%	25723
16	H	チエニル	H	H	17.0	75%	1117

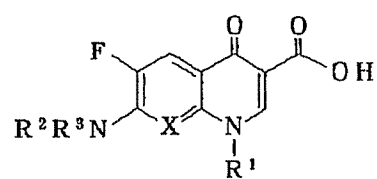
番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	収量 mg	収率%	IC-50 nM
17	2-メチル インドール	フェニル	H	H	12.0	54%	>1mM
18	2-メチル インドール	フェニル	5-クロロ	H	7.0	29%	>1mM
19	2-メチル インドール	4-メトキシ フェニル	H	H	6.0	25%	>1mM
20	2-メチル インドール	フェニル	5-ニトロ	H	5.0	19%	12700
21	2-メチル インドール	フェニル	4-メチル	イソプロ ピル	4.0	15%	>1mM
22	2-メチル インドール	フェニル	5-ニトロ	メチル	3.0	12%	>1mM
23	2-メチル インドール	シクロヘキ シル	H	H	7.0	31%	>1mM
24	2-メチル インドール	チエニル	H	H	7.0	31%	>1mM
25	4-ヒドロ キシトリル	フェニル	H	H	12.0	60%	>1mM
26	4-ヒドロ キシトリル	フェニル	5-クロロ	H	11.0	50%	>1mM
27	4-ヒドロ キシトリル	4-メトキシ フェニル	H	H	9.0	42%	>1mM
28	4-ヒドロ キシトリル	フェニル	5-ニトロ	H	8.0	35%	>1mM
29	4-ヒドロ キシトリル	フェニル	4-メチル	イソプロ ピル	9.0	39%	>1mM
30	4-ヒドロ キシトリル	フェニル	5-ニトロ	メチル	<1	<5%	>1mM
31	4-ヒドロ キシトリル	シクロヘキ シル	H	H	21.0	104%	>1mM
32	4-ヒドロ キシトリル	チエニル	H	H	30.0	145%	>1mM

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	収量 mg	収率%	IC-50 nM
33	i-プロピル	フェニル	H	H	17.0	77%	>1mM
34	i-プロピル	フェニル	5-クロロ	H	10.0	39%	>1mM
35	i-プロピル	4-メトキシ フェニル	H	H	7.0	29%	>1mM
36	i-プロピル	フェニル	5-ニトロ	H	7.0	27%	>1mM
37	i-プロピル	フェニル	4-メチル	イソプロ ピル	11.0	42%	>1mM
38	i-プロピル	フェニル	5-ニトロ	メチル	6.0	22%	>1mM
39	i-プロピル	シクロヘキ シル	H	H	7.0	30%	>1mM
40	i-プロピル	チエニル	H	H	20.0	87%	>1mM


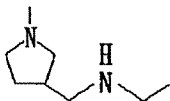

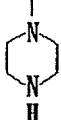

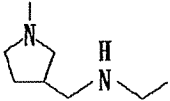
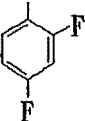

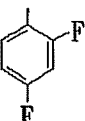
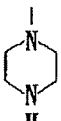
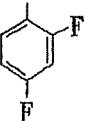
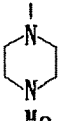
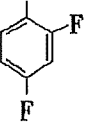
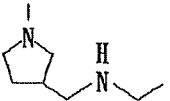


\*収率は市販入手の官能基を有する樹脂の標示された投入量 (0.37~0.60mmeq /g) に基づく。


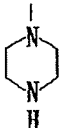



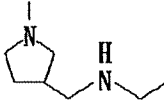
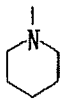

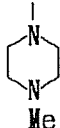
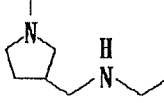
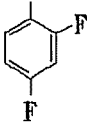

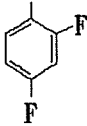

IC<sub>50</sub> 値は市販のジアゼパム (0.67nM)、ノルジアゼパム (0.2nM) およびニトラゼパム (1.46nM) についてもデータを得たが、後者の2剤は試料番号10および12にそれぞれ相当する。

表4 キノロン

化合物  
番号

	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N</u>	<u>X</u>
1			CH
2			CH
3			CH
4			CH
5			CH
6			CH
7			CH

化合物 番 号	$R^1$	$R^2R^3N$	X
8			CH
9	エチル		CH
10	エチル		CH
11	エチル		CH
12	エチル		CH
13			CF
14			CF
15			CF
16			CF
17			CF

化合物 番号	$R^1$	$R^2R^3N$	X
18			CF
19			CF
20			CF
21	エチル		CF
22	エチル		CF
23	エチル		CF
24	エチル		CF
25			N
26			N



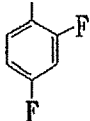
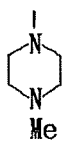
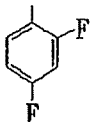
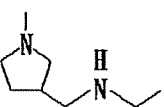



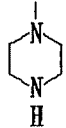

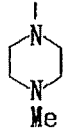

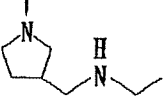

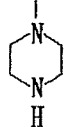
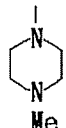
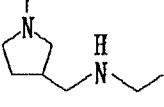
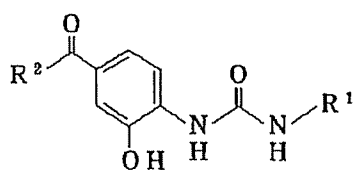
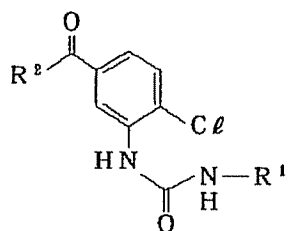
化合物 番 号	$R^1$	$R^2R^3N$	X
27			N
28			N
29			N
30			N
31			N
32			N
33	エチル		N
34	エチル		N
35	エチル		N
36	エチル		N

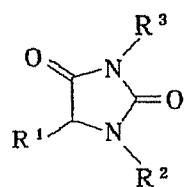
表5 ケト尿素



化合物番号	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
1	エチル	
2		
3	エチル	メチル
4		メチル

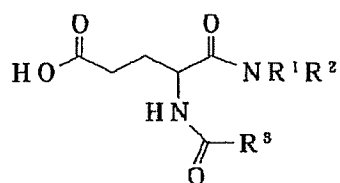


化合物番号	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
5	エチル	
6		
7	エチル	メチル
8		メチル

表6 N<sup>2</sup>-置換ヒダントイン

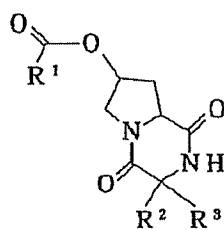
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
3	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

表7 (R)-4-ベンズアミド-5-オキソペンタン酸



化合物番号	$R^1 R^2 N$	$R^3$
1	nBuHN	
2		
3	$(CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2)_2N$	
4		
5	nBuHN	
6		
7	$(CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2)_2N$	
8		
9	nBuHN	
10		
11	$(CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2)_2N$	
12		

表8 ジケトピペラジン



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1		H	H
2		H	CH <sub>3</sub>
3		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
4		H	PhCH <sub>2</sub>
5		Ph	Ph
6		H	H
7		H	CH <sub>3</sub>
8		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
9		H	PhCH <sub>2</sub>
10		Ph	Ph
11		H	H
12		H	CH <sub>3</sub>
13		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
14		H	PhCH <sub>2</sub>
15		Ph	Ph
16		H	H
17		H	CH <sub>3</sub>
18		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
19		H	PhCH <sub>2</sub>
20		Ph	Ph

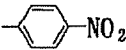
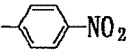
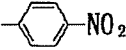
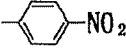
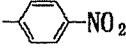
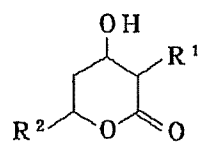
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
21	-CH <sub>3</sub>	H	H
22	-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
23	-CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
24	-CH <sub>3</sub>	H	PhCH <sub>2</sub>
25	-CH <sub>3</sub>	Ph	Ph
26		H	H
27		H	CH <sub>3</sub>
28		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
29		H	PhCH <sub>2</sub>
30		Ph	Ph
31	-CF <sub>3</sub>	H	H
32	-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
33	-CF <sub>3</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
34	-CF <sub>3</sub>	H	PhCH <sub>2</sub>
35	-CF <sub>3</sub>	Ph	Ph
36	-tBu	H	H
37	-tBu	H	CH <sub>3</sub>
38	-tBu	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
39	-tBu	H	PhCH <sub>2</sub>
40	-tBu	Ph	Ph

表9 2H-ピラノン

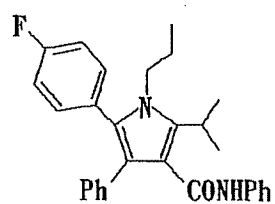


化合物番号

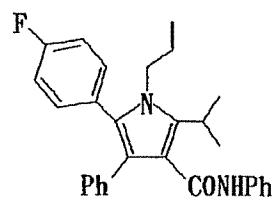
R¹R²

1

H



2

 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ 

3

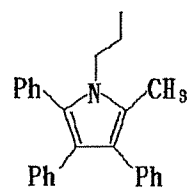
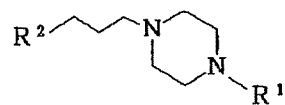
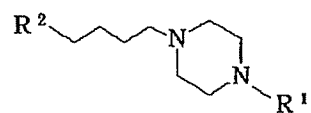
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ 

表10 N-アリアルピペラジン

化合物  
番号R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

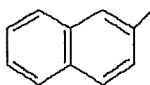
1

H



2

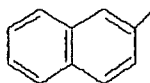
H



3



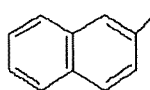
4



5



6

化合物  
番号R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

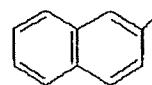
7

H



8

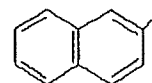
H



9



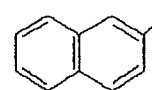
10



11



12







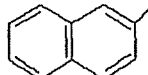
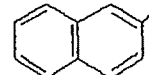





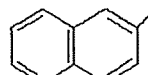

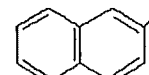





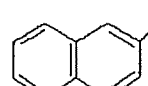

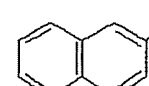
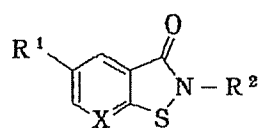
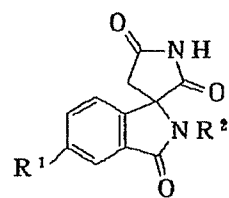
化合物 番 号	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	化合物 番 号	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
13	H		19	H	
14	H		20	H	
15			21		
16			22		
17			23		
18			24		

表11 ベンゾイソチアゾロン



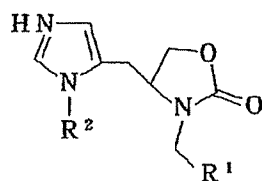
化合物番号	X	R¹	R²
1	CH	H	
2	CH	H	
3	CH	H	
4	CH	Cl	
5	CH	Cl	
6	CH	Cl	
7	N	H	
8	N	H	
9	N	H	

表12 スピロスクシンイミド



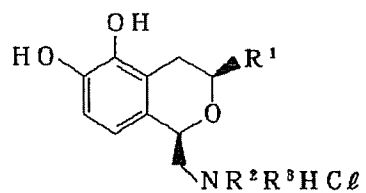
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	H	CH <sub>3</sub>
2	H	
3	H	
4	Cl	CH <sub>3</sub>
5	Cl	
6	Cl	
7		CH <sub>3</sub>
8		
9		

表13 ピロカルピン類縁体



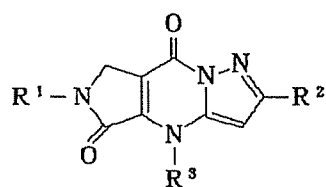
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub>	ヘキシル
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	ヘキシル

表14 3-置換1-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-  
5,6-ジヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン



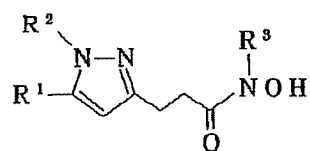
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1		NH <sub>2</sub>
2		NH <sub>2</sub>
3		
4		
5		
6		

表15 ピリミジンジオン



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	ヘキシル		
2	ヘキシル		
3	ヘキシル		
4	ヘキシル		
5			
6			
7			
8			

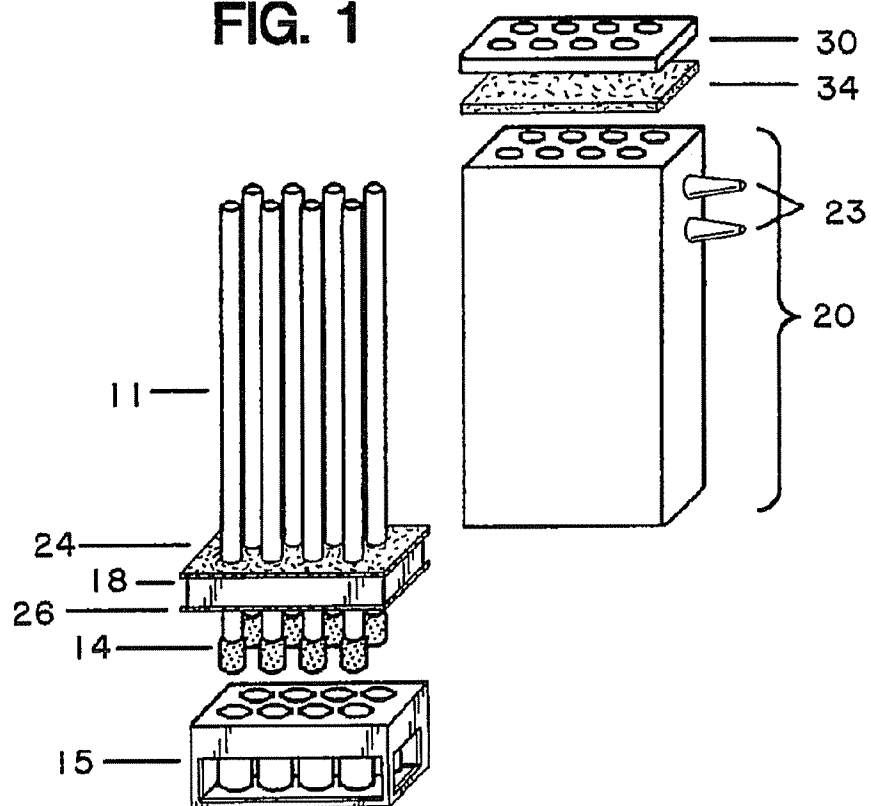
表16 テポキサリン誘導体



化合物番号	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
1			
2			メチル
3			
4			メチル
5			
6			メチル
7			
8			メチル

【図1】

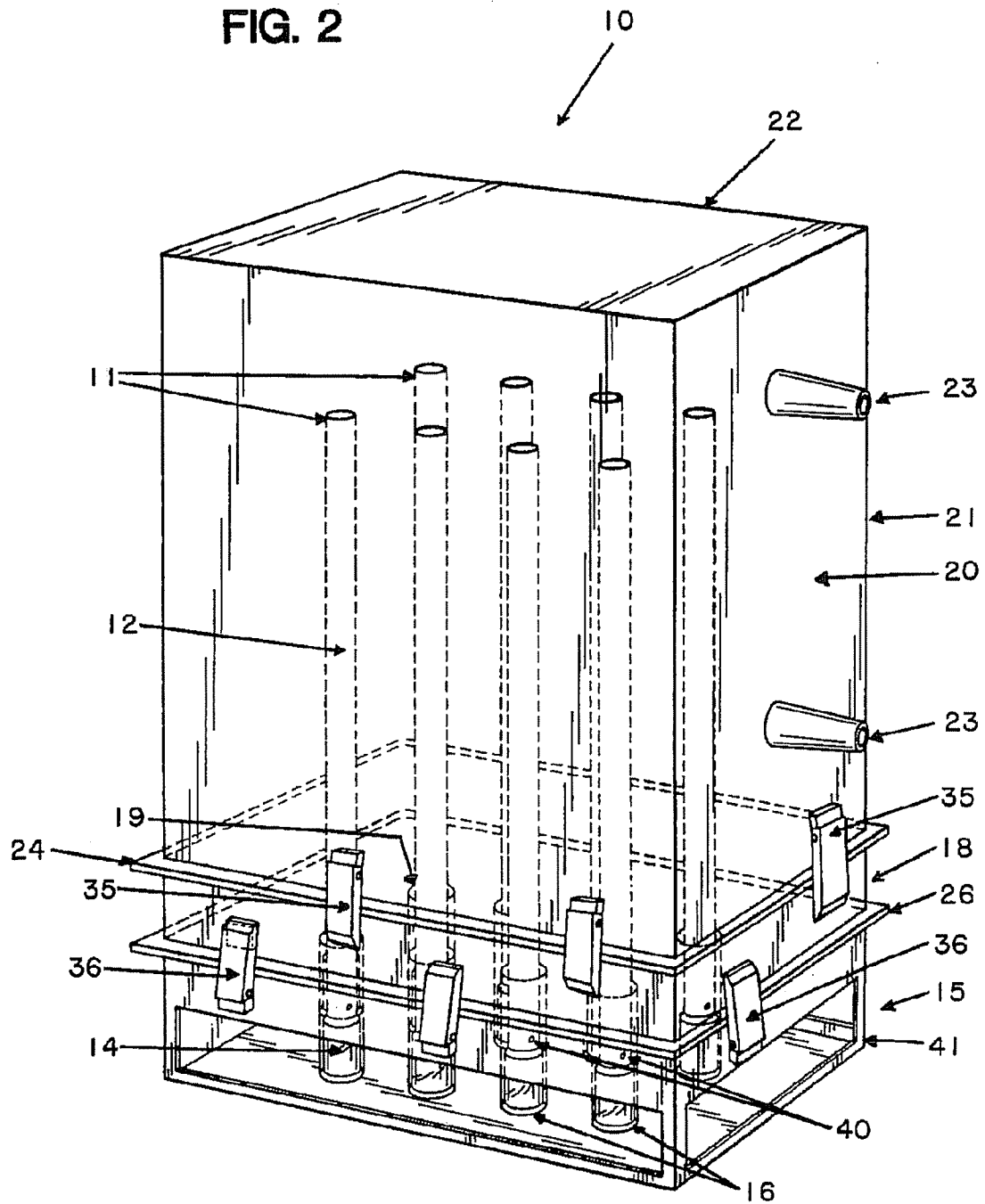
FIG. 1





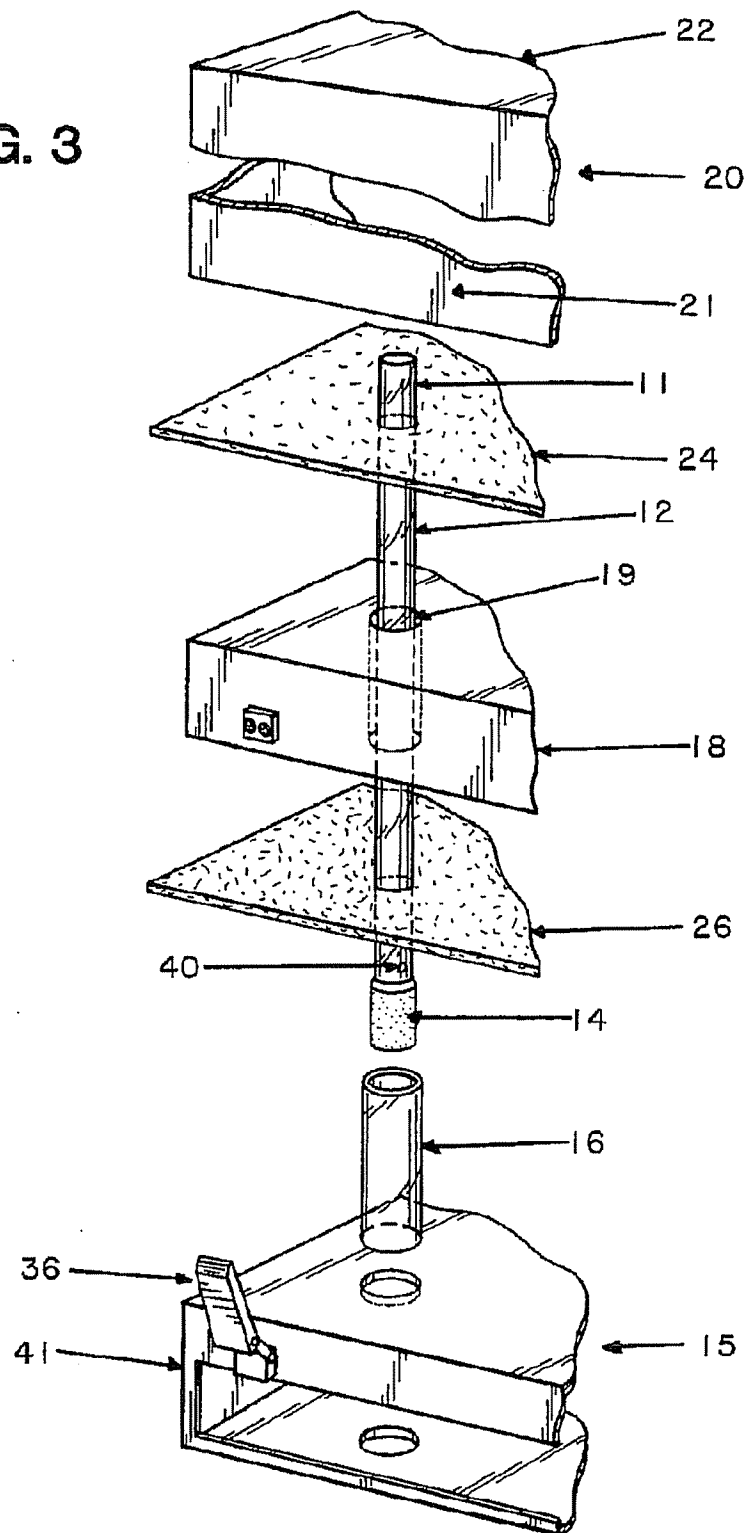
【図 2】

FIG. 2



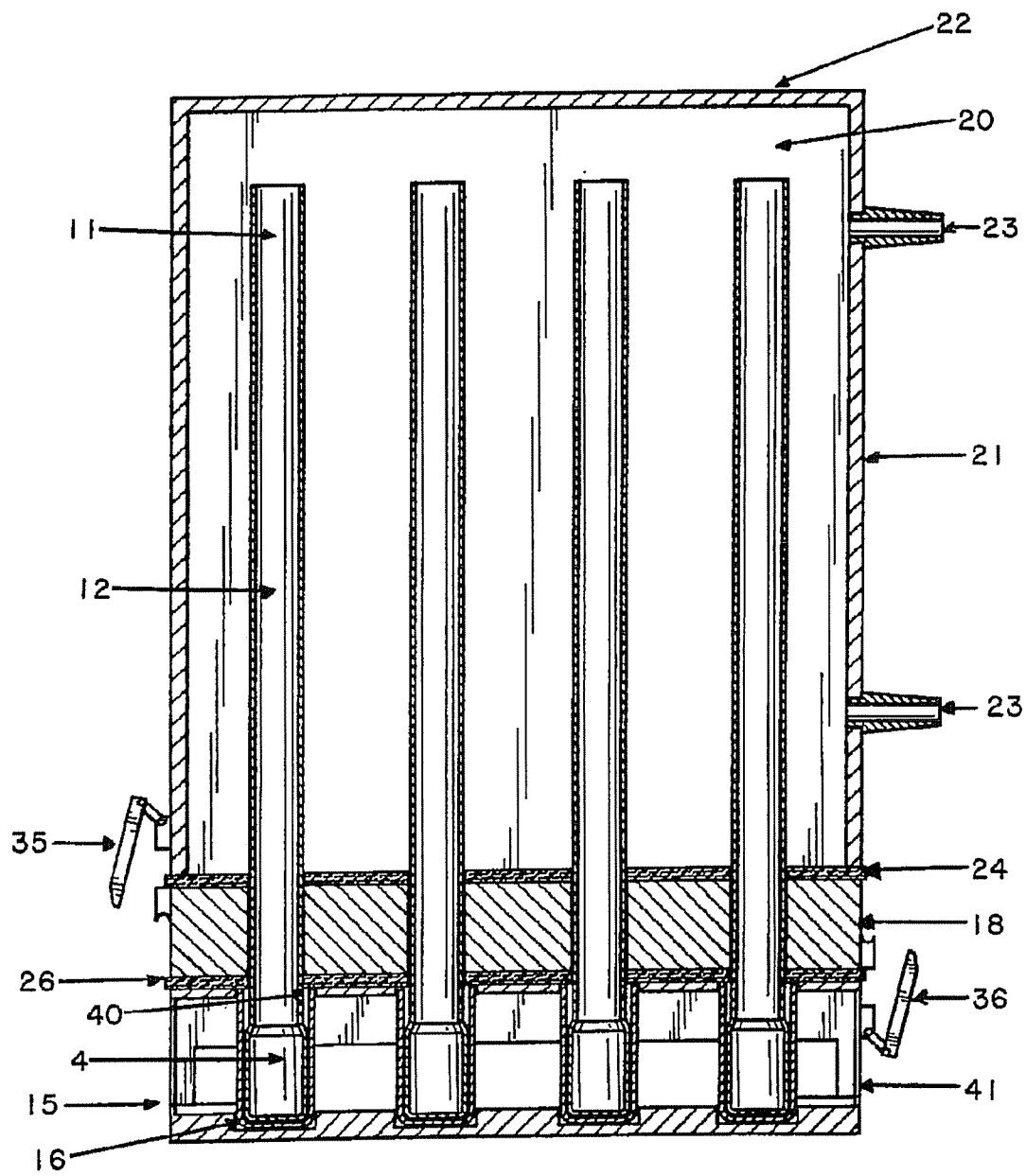
【図3】

FIG. 3



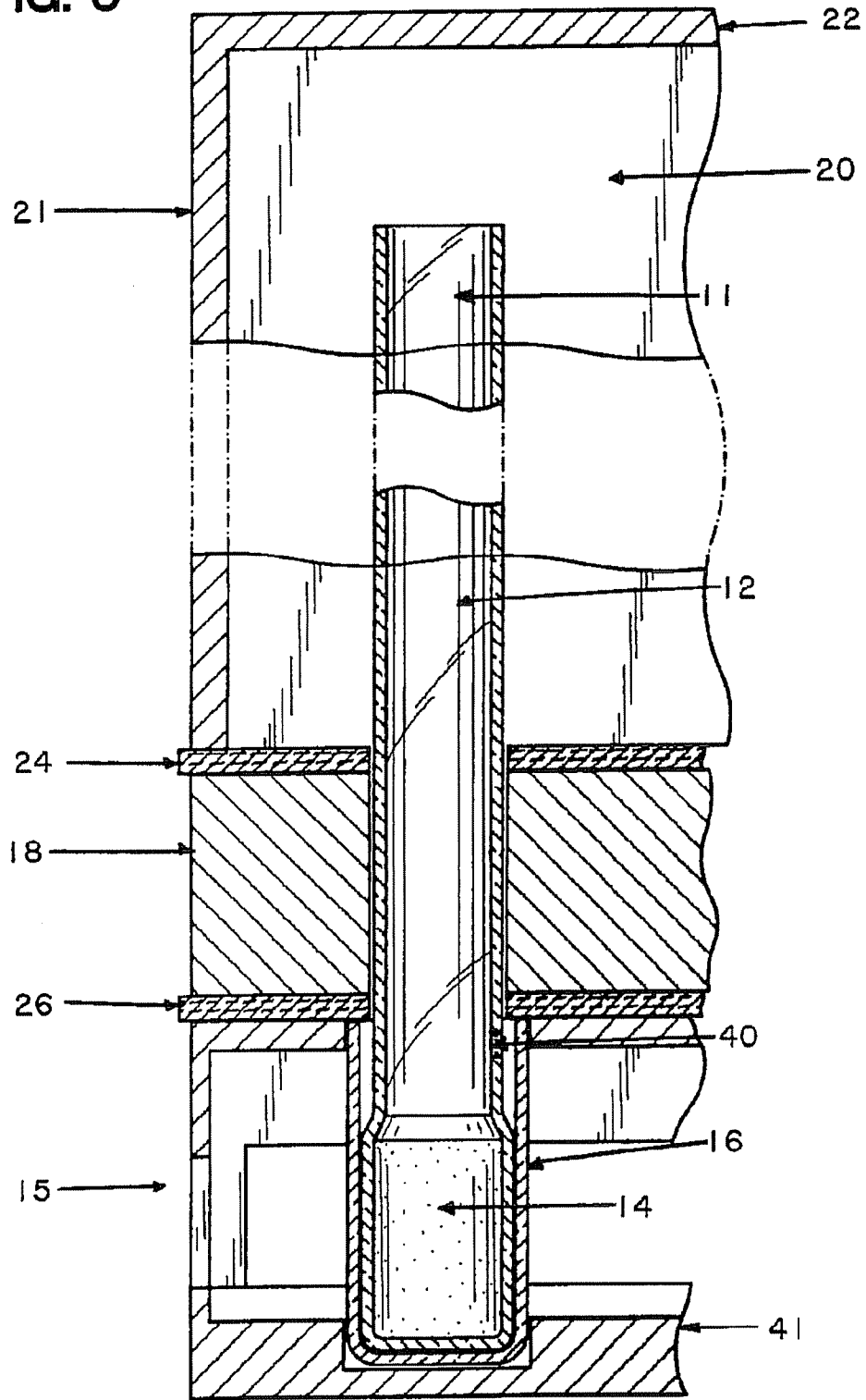
【図4】

FIG. 4

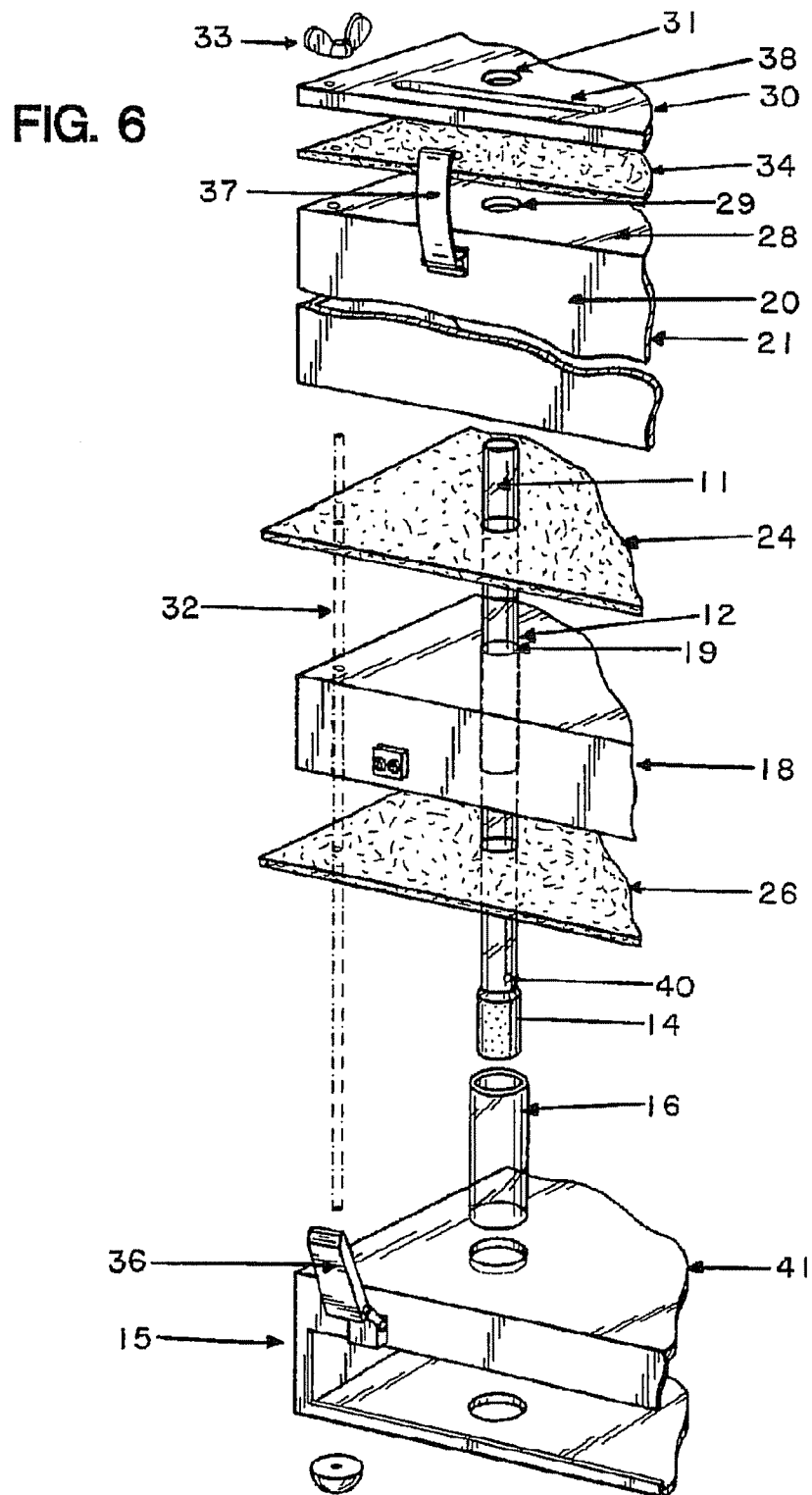


【図5】

FIG. 5

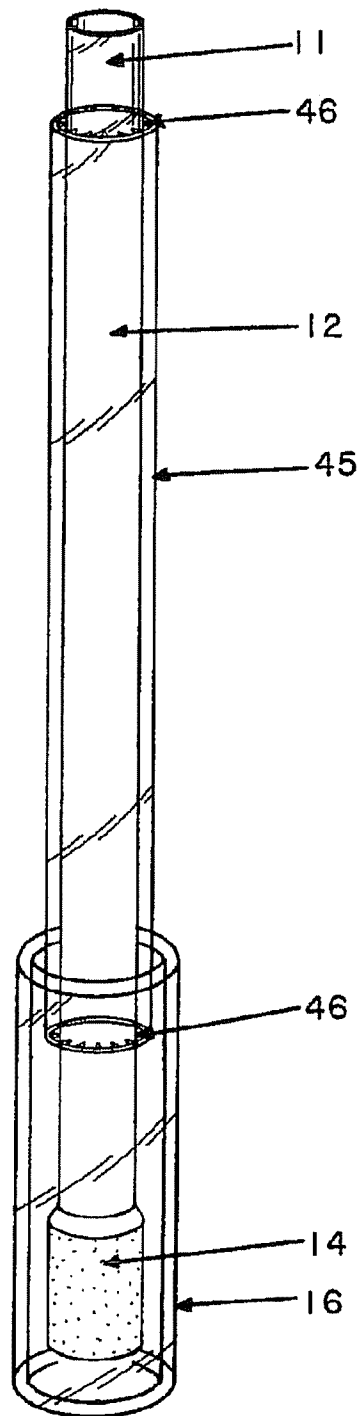


【図6】



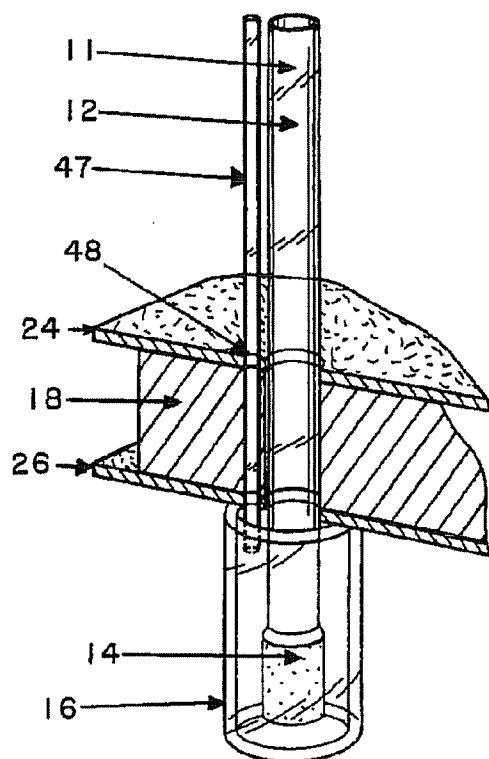
【図7】

FIG. 7

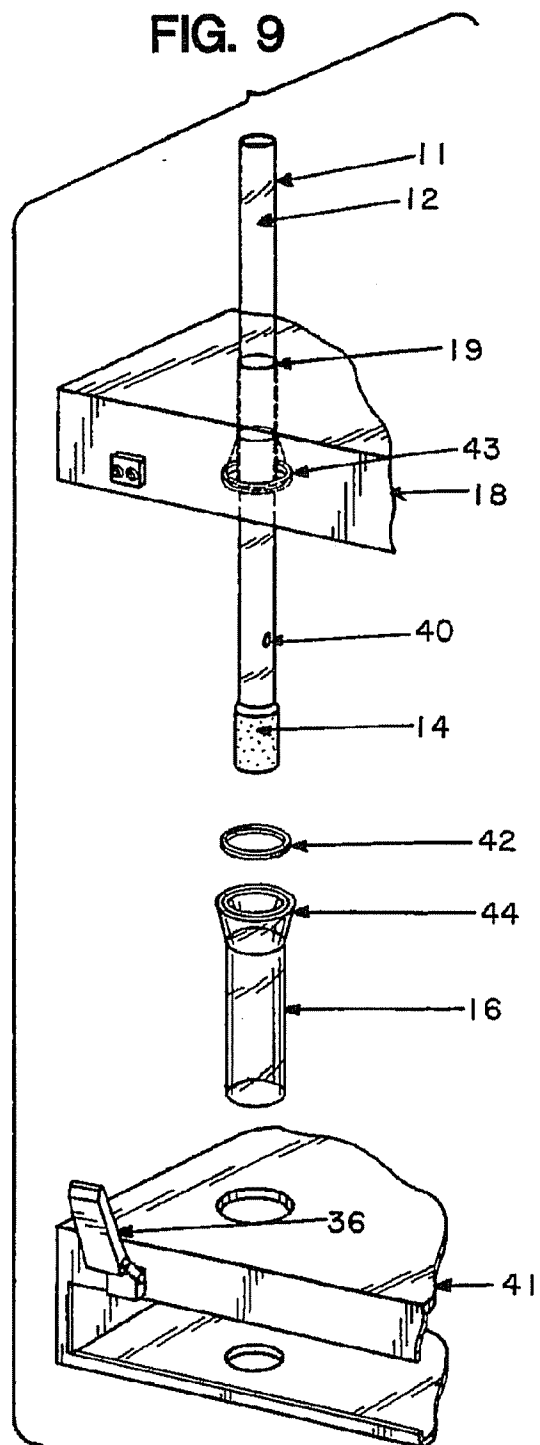


【図8】

FIG. 8



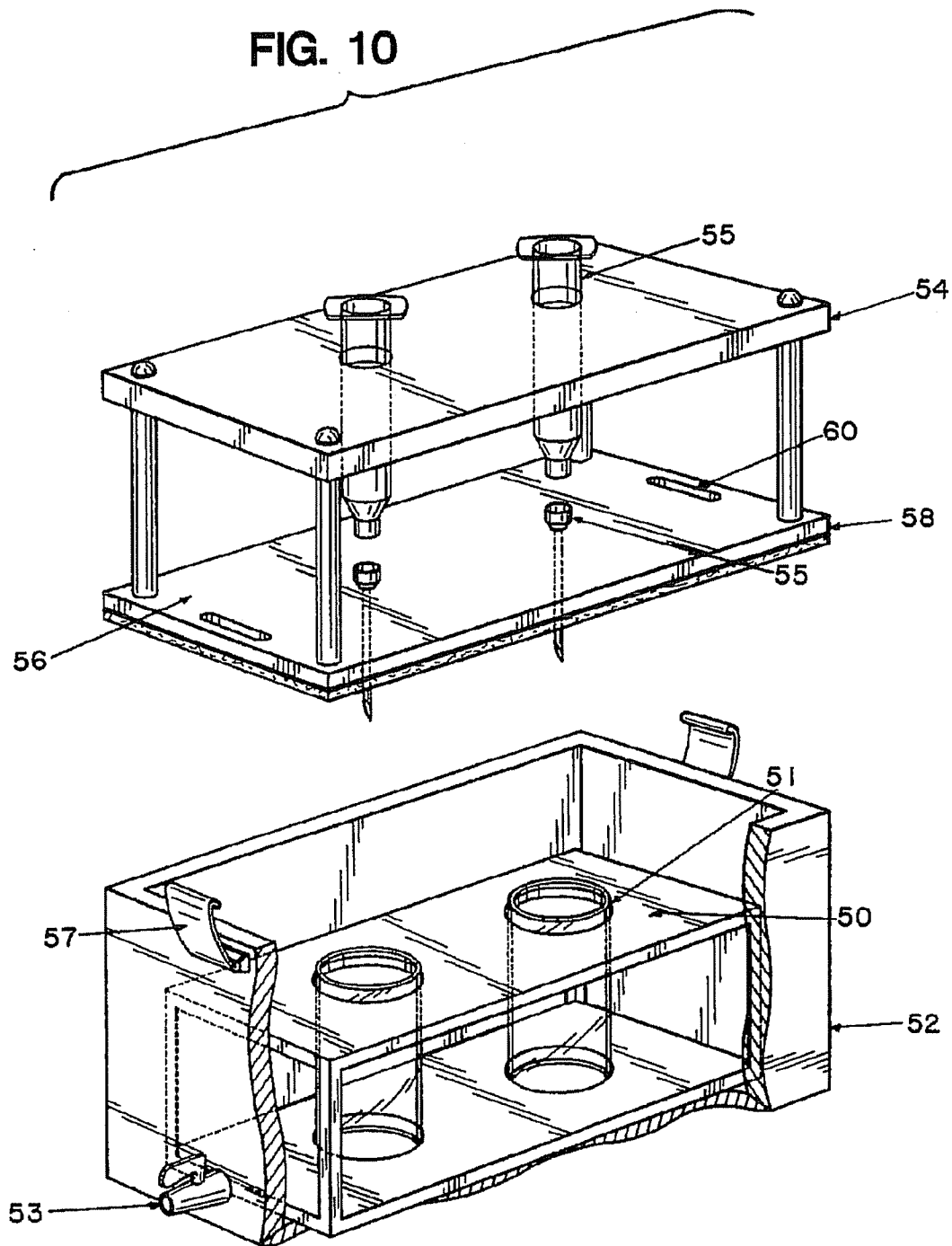
【図9】





【図10】

FIG. 10



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 93/09666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 B01J19/00 C07K1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 B01J C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,37 23 004 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 26 January 1989	1,2, 9-11, 15-19, 21-30, 38,39, 61, 66-69, 71-74
Y	see the whole document	70,86 53,55, 62-65, 82,83
A	---	--- -/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  28 January 1994		Date of mailing of the international search report  22. 02. 94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Stevnsborg, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. l. Application No  
 PCT/US 93/09666

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,40 05 518 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 29 August 1991 cited in the application see the whole document	70,86
A		1,11,17, 18,21, 22,25, 38,54, 61, 66-69, 71-74
A	--- J.E.RIVIER & G.R.MARSHALL (EDS.) 'Peptides: Chemistry, Structure and Biology. Proceedings of the 11th American Peptide Symposium July 9-14, 1989, La Jolla, California, U.S.A.' 1990, ESCOM, LEIDEN, NL pages 1003-1004 H. GAUSEPOHL et al. 'Automated multiple peptide synthesis with BOP activation' *see entire document* ---	1,58-69, 71-74, 82,86
A	--- WO,A,92 10092 (AFFYMAX TECHNOLOGIES N.V.) 25 June 1992  see page 2, paragraph 1 - page 4, paragraph 1 see page 12, paragraph 3 - page 13, paragraph 1 see page 13, paragraph 3 - page 14, paragraph 1 see claims 1,3,4 -----	61, 71-74, 82,85

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 93/09666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3723004	26-01-89	DE-U- 8717464	29-12-88
DE-A-4005518	29-08-91	AU-B- 642710	28-10-93
		AU-A- 7240291	18-09-91
		WO-A- 9113084	05-09-91
		EP-A- 0516672	09-12-92
		JP-T- 5504147	01-07-93
WO-A-9210092	25-06-92	AU-A- 9153491	08-07-92
		EP-A- 0562025	29-09-93

---

 フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, SK

(72)発明者 ホツジズ, ジョン・クツク  
アメリカ合衆国ミシガン州 48105. アン  
アーバー. ウォールデンドライブ4307

(72)発明者 ロース, ブルース・デイビッド  
アメリカ合衆国ミシガン州 48108. アン  
アーバー. ホワイトスワンレイン6089

(72)発明者 シュローダー, メル・コンラッド  
アメリカ合衆国ミシガン州 48130. デク  
スター. インパネス3020

(72)発明者 スタンコービツク, チャールズ・ジョン  
アメリカ合衆国ミシガン州 48105. アン  
アーバー. ウインドウツドドライブ2825.  
アパートメント29

(72)発明者 ムース, ウォルター・ハミルトン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 94611.  
オークランド. グリツズリーテラスドライ  
ブ724

(72)発明者 パヒア, マイクル・レイモンド  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
01259. ニュートン. エクスムーアロード  
9

(72)発明者 キーリー, ジョン・ステイブン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 92130.  
サンディエゴ. ユニット169. カミーノミ  
ーラデルマーロード 12675

【要約の続き】

ィングブロックを、最後から二番目の構造が形成される  
まで、別の異なるビルディングブロックを共有結合的に  
添加することにより、あるいは、既存のある官能基を化  
学的に修飾することにより、変性する。次にこれをウエ  
ル内の溶液中の別の化学反応により固体支持体から分離  
することにより新しく合成された個々の化合物の列を形  
成するが、これは、必要に応じて後反応変性を行なった  
後に、活性試験に適する物となる。